

Παράρτημα Ι Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας ή την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας, κατά
περίπτωση, λαμβανομένων υπόψη των εγκεκριμένων ενδείξεων έκαστου
προϊόντος**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοτοξίνη (βλ. παράρτημα Ι)

Στις 18 Ιανουαρίου 2012, η Γαλλία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας: διϋδροεργοκρυπτίνη/καφεΐνη, διϋδροεργοκριστίνη, διϋδροεργοταμίνη, διϋδροεργοτοξίνη και νικεργολίνη. Μετά την επισκόπηση φαρμακοεπαγρύπνησης σε εθνικό επίπεδο το 2011, νέες αυθόρμητες κοινοποιήσεις που αναφέρθηκαν σχετικά με ορισμένα από τα εν λόγω προϊόντα κατέδειξαν σοβαρά περιστατικά ίνωσης και εργοτισμού, η δε Γαλλία έκρινε ότι οι αποδείξεις αποτελεσματικότητας είναι περιορισμένες και δεν αντισταθμίζουν την ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια. Κατόπιν τούτου, ζητήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν για τις κάτωθι αναφερόμενες ενδείξεις:

- Συμπτωματική θεραπεία χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)
- Επικουρική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας στη συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ Σταδίου ΙΙ)
- Επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud
- Επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών οπτικού πεδίου, πιθανώς αγγειακής αιτιολογίας
- Οξείες αμφιβληστροειδοπάθειες αγγειακής αιτιολογίας
- Προφύλαξη από ημικρανίες
- Ορθοστατική υπόταση
- Συμπτωματική θεραπεία φλεβικής-λεμφικής δυσλειτουργίας.

Η μεθανοσουλφονική διϋδροεργοτοξίνη είναι ένα αλκαλοειδές της ερυσιβώδους ολύρας, γνωστό επίσης ως μεθανοσουλφονική συν-δεργγοκρίνη και μεθανοσουλφονικό εργολοειδές, η οποία αποτελείται από ίσα μέρη μεθανοσουλφονικής διϋδροεργοκορνίνης, διϋδροεργοκριστίνης και διϋδροεργοκρυπτίνης. Ο βασικός μηχανισμός δράσης της διϋδροεργοτοξίνης και των λοιπών εργολοειδών δεν είναι σαφής επί του παρόντος. Δρα ως αγωνιστής των ντοπαμινεργικών και σεροτονινεργικών υποδοχέων και ως ανταγωνιστής των α-αδρενεργικών υποδοχέων. Η διϋδροεργοτοξίνη ρυθμίζει τα επίπεδα των συνάψεων των νευροδιαβιβαστών και αυξάνει τη ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο. Παλαιότερα, ο τελευταίος αυτός μηχανισμός θεωρείτο ότι αποτελούσε τον κύριο τρόπο μέσω του οποίου η διϋδροεργοτοξίνη επέφερε τις κλινικές της επιδράσεις.

Από το σύνολο των εγκεκριμένων ενδείξεων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοτοξίνη, αυτές που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής και έχουν λάβει έγκριση σε τουλάχιστον ένα κράτος μέλος είναι οι ακόλουθες (η ακριβής διατύπωση της ένδειξης ενδέχεται να διαφέρει μεταξύ των προϊόντων):

- Συμπτωματική θεραπεία χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)
- Επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud
- Επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών οπτικού πεδίου, πιθανώς αγγειακής αιτιολογίας
- Προφύλαξη από ημικρανίες
- Συμπτωματική θεραπεία φλεβικής-λεμφικής δυσλειτουργίας.

Η άνοια και οι σχετιζόμενες με αυτήν ενδείξεις, καθώς και η θεραπεία της οξείας ημικρανίας, δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής.

Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υπέβαλαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που κατέστησαν διαθέσιμα μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας. Οι ΚΑΚ κατέθεσαν επίσης τις δικές τους επισκοπήσεις και κριτικές περιλήψεις όλων των αυθόρμητων αναφορών σχετικά με ινωτικές αντιδράσεις (καρδιακές με ή χωρίς πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, πνευμονικές, πλευριτικές, περιτοναϊκές, οπισθοπεριτοναϊκές κ.λπ.) και εργοτισμό που παρατηρήθηκαν με τη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας. Στις περιπτώσεις όπου αυτό ήταν εφικτό, κατατέθηκε επισκόπηση όλων των λοιπών διαθέσιμων δεδομένων (π.χ. δεδομένων βιβλιογραφίας, προκλινικών δεδομένων και άλλων κλινικών δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των επιδημιολογικών μελετών) που κρίθηκαν συναφή για την αξιολόγηση του κινδύνου ίνωσης.

Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της διϋδροεργοτοξίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα στην ένδειξη «συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)», ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα από επιμέρους τομείς των παθήσεων της γνωστικής λειτουργίας: εγκεφαλοαγγειακή έκπτωση με αρτηριοσκλήρυνση, εγκεφαλοαγγειακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικό επεισόδιο, άλλες αιτίες γεροντικής έκπτωσης/έκπτωσης στους ηλικιωμένους, πρωτογενής ή μη προσδιορισθείσα άλλως έκπτωση και οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο. Ο ΚΑΚ υπέβαλε μια σειρά εγγράφων σχετικά με κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας, 2 επισκοπήσεις (the medical letter, 1974, Mc Donald, 1979) και μία επισκόπηση Cochrane (2009). Η επισκόπηση Cochrane δεν σχετίζεται με την αξιολόγηση καθώς επικεντρώνεται στην άνοια και στα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτήν.

Οι δημοσιεύσεις κλινικών δεδομένων είναι απαρχαιωμένες (από το 1971 έως το 1995). Τα έγγραφα στην πλειονότητά τους δεν παρουσιάζουν ενδιαφέρον για την αξιολόγηση (μη υποβληθείσες δημοσιεύσεις, μελέτες ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ή/και μελέτες ενδοφλέβιας χρήσης της μεθανοσουλφονικής διϋδροεργοτοξίνης).

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, ο ΚΑΚ πρότεινε τον περιορισμό της ένδειξης σε «συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας γνωστικής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)». Σε ορισμένες από τις 19 κλινικές μελέτες οι οποίες θεωρείται ότι υποστηρίζουν τη

συγκεκριμένη περιορισμένη ένδειξη και στις οποίες μετείχαν ετερογενείς πληθυσμοί, δεν καταδείχθηκε σημαντική επίδραση της διϋδροεργοτοξίνης. Σε άλλες μελέτες, σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε μόνο σε συγκεκριμένα σημεία της κλίμακας αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας. Ζητήματα όπως το υψηλό ποσοστό αποχώρησης από τη μελέτη, τα ασαφή ή υποκειμενικά κριτήρια αξιολόγησης και ο μικρός αριθμός ασθενών, αποκλείουν την εξαγωγή πορισμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα βάσει των εν λόγω δεδομένων.

Η διάγνωση και ο προσδιορισμός των γενεσιουργών αιτιών της γνωστικής έκπτωσης αποτελούν δύσκολο εγχείρημα στη σύγχρονη ιατρική. Με τα υπάρχοντα εργαλεία αξιολόγησης των ασθενών, η διάκριση μεταξύ ήπιας ή μέτριας γνωστικής έκπτωσης και των πρώιμων σταδίων της νόσου Αλτσχάιμερ ή άλλων μορφών άνοιας είναι δύσκολη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η χορήγηση διϋδροεργοτοξίνης ενδέχεται να καθυστερήσει τη χορήγηση κατάλληλης θεραπείας για την άνοια.

Όπως επεσήμανε η CHMP, οι ασθενείς που μετείχαν στις μελέτες εμφάνισαν διάφορα συμπτώματα, έλαβαν διάφορες υποθετικές διαγνώσεις, η επίδραση της θεραπείας αξιολογήθηκε κυρίως με υποκειμενική βαθμολογία, τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν ήταν πολύ ετερογενή, τα αποτελέσματα δεν ήταν συνεκτικά σε όλες τις μελέτες, τα δε μακροχρόνια δεδομένα της επίδρασης δεν συνηγορούν υπέρ της διϋδροεργοτοξίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν μπορεί να εξαχθεί κανένα συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της διϋδροεργοτοξίνης για την ένδειξη «Ενισχυτική συμπτωματική θεραπεία χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)» ή για κάποια άλλη ένδειξη.

Επιπροσθέτως, κατόπιν αιτήματος της CHMP, τον Δεκέμβριο του 2012 συνήλθε επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) στο πλαίσιο της οποίας οι εμπειρογνώμονες εξέτασαν, βάσει της κλινικής τους εμπειρίας, κατά πόσον η εν λόγω ουσία συμβάλλει στη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας). Η ομάδα υπογράμμισε ότι η αιτούμενη ένδειξη δεν χρησιμοποιείται πλέον στην κλινική πράξη και ότι από κλινικής άποψης δεν υπάρχουν επί του παρόντος αποδείξεις ότι υφίσταται θεραπευτική ανάγκη για τη χρήση της συγκεκριμένης δραστικής ουσίας στη θεραπεία της γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης στους ηλικιωμένους.

Για την ένδειξη «επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud», η CHMP επεσήμανε ότι η ένδειξη για την οποία υπέβαλε αίτηση ο ΚΑΚ είναι η περιφερική αγγειακή νόσος και ότι σε ορισμένα κράτη μέλη η επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud αποτελεί εγκεκριμένη ένδειξη για τη διϋδροεργοτοξίνη στο πλαίσιο της εν λόγω πιο γενικευμένης ένδειξης (ήτοι «περιφερική αγγειακή νόσος»). Ωστόσο, οι υποβληθείσες μελέτες αξιολόγησαν την πόσιμη διϋδροεργοτοξίνη σε πολύ ετερογενείς φλεβικές νόσους: περιφερική και εγκεφαλοαγγειακή δυσλειτουργία, χρόνιο κίρσοειδές έκζεμα, έλκος κάτω άκρου (ulcus cruris), κίρσοειδείς φλέβες, φλεβική δυσλειτουργία, αγγειακές εγκεφαλικές βλάβες, θρομβοφλεβίτιδα των επιφανειακών φλεβών, μεταθρομβοφλεβιτικό σύνδρομο. Οι μελέτες αυτές ήταν χαμηλής ποιότητας από μεθοδολογικής άποψης: μη ελεγχόμενες, ανοιχτού σχεδιασμού και χωρίς επαρκώς καθορισμένο πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, η CHMP δεν ήταν δυνατόν να εξάγει επιστημονικά πορίσματα σχετικά με το όφελος της διϋδροεργοτοξίνης στην περιφερική αγγειακή νόσο με

βάση τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης. Ως εκ τούτου, δεν μπόρεσε να εξαχθεί κανένα πόρισμα για την επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud.

Για την ένδειξη «επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών οπτικού πεδίου, πιθανώς αγγειακής αιτιολογίας» υποβλήθηκαν επτά κλινικές μελέτες. Όλες αυτές οι απαρχειωμένες μελέτες παρουσιάζουν μεθοδολογικά σφάλματα. Πέντε ήταν μη ελεγχόμενες, ανοιχτού σχεδιασμού, χωρίς κανέναν επαρκώς καθορισμένο πρωτεύον στόχο αποτελεσματικότητας, διενεργήθηκαν δε σε ασθενείς με ετερογενείς οφθαλμικές διαταραχές. Οι δύο συγκριτικές μελέτες που περιέγραψε ο ΚΑΚ (Orma, 1958 και Vannas, 1958) ήταν ανεπαρκούς μεθοδολογικής ποιότητας. Επιπλέον, δεν υπάρχουν πληροφορίες για τον ακριβή σχεδιασμό ή την τυχαιοποίηση των διαφόρων ομάδων που εξετάστηκαν. Επίσης, σε αμφότερες τις μελέτες μετείχε μικρός αριθμός ασθενών (n=48 και n=62) και οι μελέτες ήταν βραχυχρόνιες (διάρκειας 1-5 μηνών και 8 μηνών αντίστοιχα), η δε βραχυχρόνια διάρκεια κρίνεται ακατάλληλη για την αξιολόγηση της έκβασης νόσων βραδείας εξέλιξης. Σύμφωνα με τη συνολική τεκμηρίωση που υποβλήθηκε, η CHMP απεφάνθη ότι οι μελέτες παρουσιάζουν ουσιαστικά μεθοδολογικά ελλείμματα τα οποία αποκλείουν τη δυνατότητα εξαγωγής συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Σε ό,τι αφορά την ένδειξη «προφύλαξη από ημικρανίες», δύο δημοσιεύσεις περιέγραψαν μια διπλή τυφλή, ενεργή, μη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την επίδραση της διϋδροεργοκρυπτίνης (η διϋδροεργοτοξίνη αποτελείται κατά ένα τρίτο από διϋδροεργοκρυπτίνη) σε σύγκριση με την προπρανολόλη και τη φλουναριζίνη. Παρά το γεγονός ότι η προπρανολόλη και η φλουναριζίνη είναι αναγνωρισμένες ουσίες για την προφύλαξη από ημικρανίες, η απουσία ομάδας εικονικού φαρμάκου δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με την αποτελεσματικότητα της διϋδροεργοτοξίνης στην προφύλαξη από ημικρανίες.

Επιπροσθέτως, κατόπιν αιτήματος της CHMP, τον Δεκέμβριο του 2012 συνήλθε επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) στο πλαίσιο της οποίας οι εμπειρογνώμονες εξέτασαν, βάσει της κλινικής τους εμπειρίας, κατά πόσον η εν λόγω ουσία συμβάλλει στην προφύλαξη από ημικρανίες. Βάσει της κλινικής της εμπειρίας η ομάδα έκρινε ότι δεν υπάρχει ειδικός πληθυσμός που θα μπορούσε να ωφεληθεί από τη θεραπεία με τη συγκεκριμένη δραστική ουσία για την προφύλαξη από ημικρανίες. Ως εκ τούτου, η ομάδα διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένος πληθυσμός ασθενών που να μην ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην τυπική θεραπεία προφύλαξης από ημικρανίες και για τους οποίους να υφίσταται θεραπευτική ανάγκη για χρήση της συγκεκριμένης ουσίας ως εναλλακτικής/τελευταίας γραμμής θεραπείας.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα για τη στήριξη της ένδειξης «συμπτωματική θεραπεία της φλεβικής-λεμφικής δυσλειτουργίας» και, ως εκ τούτου, κανένα συμπέρασμα δεν μπορεί να εξαχθεί από τη CHMP σχετικά με την αποτελεσματικότητα.

Κλινική ασφάλεια

Έχει αναγνωριστεί ότι τα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας μπορούν να προκαλέσουν ίνωση, ιδίως ίνωση καρδιακής βαλβίδας. Στη βιβλιογραφία περιγράφεται εκτενώς η σχέση μεταξύ ίνωσης και ενεργοποίησης των σεροτονινεργικών υποδοχέων, ιδίως των υποδοχέων 5-HT_{2B} από τα παράγωγα ερυσιβώδους

ολύρας. Ο συναγωνισμός με υποδοχείς 5-HT_{2B} προκαλεί την παραγωγική απόκριση και μιτογενετική δραστηριότητα των κυττάρων που εκφράζουν τον συγκεκριμένο υποδοχέα, με αποτέλεσμα να προκαλείται ινογένεση. Γενικότερα, η μεταβαλλόμενη συγγένεια των σεροτονινεργικών υποδοχέων με τα διάφορα παράγωγα της ερυσιβώδους ολύρας και οι θεραπευτικές δόσεις που χρησιμοποιούνται μπορεί να εξηγούν τις διαφορές που παρατηρούνται στα ποσοστά κοινοποίησης ινωτικών αντιδράσεων. Συνεπώς, ακόμη και αν από φαρμακολογικής άποψης προκύπτει ότι τα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας που δρουν ως αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT_{2B} μπορεί να προκαλέσουν βαλβιδοπάθεια «σεροτονινεργικής αιτιολογίας» παρόμοια με εκείνη που προκαλείται από καρκινοειδείς όγκους ή ινωτικές αλλοιώσεις άλλων ιστών, πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας δεν είναι αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT_{2B}. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να αποκλειστούν άλλοι μηχανισμοί που προκαλούν ίνωση, γεγονός που υποδεικνύει αιτιώδη σχέση μεταξύ της ίνωσης και του συναγωνισμού των υποδοχέων 5-HT_{2A} και 5-HT_{1B}, καθώς και τεκμαιρόμενη επίδραση στον μεταφορέα σεροτονίνης.

Τα δεδομένα που προέρχονται από τα αναφερθέντα περιστατικά ίνωσης (n=9) δεν επαρκούν για την εξαγωγή έγκυρων συμπερασμάτων. Ωστόσο, η ικανότητα της διϋδροεργοτοξίνης να προκαλεί ινωτικές αντιδράσεις, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως στην οπισθοπεριτοναϊκή, πνευμονική και καρδιακή περιοχή, δεν μπορεί να αποκλειστεί, κυρίως λόγω απουσίας άλλης αιτιολογίας για ορισμένα από τα αξιολογηθέντα περιστατικά και του μηχανισμού δράσης των παραγώγων ερυσιβώδους ολύρας. Επιπλέον, τρία από τα εννέα περιστατικά αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της γαλλικής μελέτης φαρμακοεπαγρύπνησης που διεξήχθη το 2011, τα οποία καταδεικνύουν ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόζονται επί του παρόντος δεν επαρκούν για την αποφυγή της εκδήλωσης ινωτικών αντιδράσεων.

Επιπρόσθετα, η διϋδροεργοτοξίνη αποτελείται από διϋδροεργοκρυπτίνη και διϋδροεργοκριστίνη, ουσίες που θεωρείται ότι σχετίζονται με την πρόκληση ινωτικών αντιδράσεων.

Βάσει των δεδομένων αυτών και των τεκμαιρόμενων φαρμακολογικών δεδομένων, η διϋδροεργοτοξίνη θεωρείται ότι σχετίζεται με ινωτικές αντιδράσεις. Επιπλέον, πρέπει να υπογραμμιστεί η σοβαρότητα των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, η δυνητικά θανατηφόρα έκβασή τους και ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ινωτικής διαταραχής σε ασθενείς μετά από μακροχρόνια χρήση σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Δεν υπήρξε καμία αναφορά εργοτισμού, ωστόσο η CHMP αμφισβήτησε την καταλληλότητα της μεθόδου συλλογής δεδομένων (ήτοι μη διεξοδική και, συνεπώς, ασαφής). Ειδικότερα, η CHMP ανέφερε ότι εκτός από τον «εργοτισμό» υπάρχουν άλλοι προτιμώμενοι όροι που σχετίζονται επίσης με συμπτώματα εργοτισμού (όπως παραισθησία, μυρμηκίαση, κνησμός, ισχαιμία εντερική/εγκεφαλοαγγειακή/περιφερική/γλώσσας, στηθάγχη, στεφανιοπάθεια, θωρακικό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, αίσθημα κρύου, θρόμβωση, εγκεφαλικό, γάγγραινα, νέκρωση, αγγειοσυστολή/αγγειόσπασμος, κυάνωση, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, πόνος στα άκρα, ίλιγγος, υπαισθησία, μούδιασμα, κεφαλαλγία, σύγχυση, ψευδαισθήσεις). Επιπλέον, στη βιβλιογραφία αναφέρονται σοβαρά περιστατικά συμπτωμάτων περιφερικής αγγειοσύσπασης.

Η CHMP εξέτασε τις προτάσεις των ΚΑΚ για τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Σε αυτά περιλαμβάνονταν η αλλαγή του καθεστώτος συνταγογράφησης, ο περιορισμός της διάρκειας της θεραπείας σε ορισμένες παθήσεις, η αντένδειξη του προϊόντος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ίνωση ή σε σχέση με άλλα φάρμακα, η έκδοση άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) όπου υπογραμμίζεται ο κίνδυνος, ένας κατάλογος ελέγχων για συνταγογράφους και μια φαρμακολογική μελέτη *in vitro* για τη συγγένεια των υποδοχέων υποκατηγορίας 5-HT με το προϊόν. Παρά το γεγονός ότι ορισμένα εκ των προτεινόμενων μέτρων θα μπορούσαν να συμβάλλουν στον προσδιορισμό ασθενών με προϋπάρχουσα ίνωση, συναφή ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή και αυξημένο κίνδυνο, η επιτροπή τόνισε ότι τα μέτρα αυτά δεν αποκλείουν επαρκώς το ενδεχόμενο ανάπτυξης ίνωσης και εργοτισμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς.

Γενικότερα, η CHMP έκρινε ότι καμία περίπτωση δεν δικαιολογεί την έκθεση του ασθενούς στον κίνδυνο ίνωσης και εργοτισμού, εάν ληφθεί υπόψη ότι τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα είναι εξαιρετικά περιορισμένα.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοτοξίνη δεν είναι θετική, δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/EK, για τη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας), την επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud, την επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών του οπτικού πεδίου, ενδεχομένως αγγειακής αιτιολογίας, για την προφύλαξη από τις ημικρανίες και για τη συμπτωματική θεραπεία φλεβικής-λεμφικής δυσλειτουργίας.

Διαδικασία επανεξέτασης

Ακολούθως της γνώμης της CHMP κατά τη συνεδρίαση της επιτροπής τον Ιούνιο του 2013, ένας από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) που μετείχε στη διαδικασία υπέβαλε αίτημα επανεξέτασης. Το αντικείμενο της επανεξέτασης αφορούσε στην αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της διϋδροεργοτοξίνης στην περιορισμένη ένδειξη που προτάθηκε από τον ΚΑΚ, δηλαδή στη «συμπτωματική θεραπεία της γνωστικής έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)».

Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα προς στήριξη του οφέλους και της ασφάλειας της διϋδροεργοτοξίνης, καθώς και την προαναφερόμενη ένδειξη που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Η CHMP τόνισε ότι «η χρόνια γνωστική έκπτωση εκτός της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας» δεν θεωρείται εν γένει αποδεκτή διατύπωση μιας παθολογικής κατάστασης προς όφελος της οποίας χορηγείται η θεραπεία.

Η CHMP επανέλαβε ότι οι μελέτες που υποβλήθηκαν προς στήριξη της αποτελεσματικότητας της διϋδροεργοτοξίνης δημοσιεύθηκαν τις δεκαετίες του εβδομήντα και του ογδόντα, με τον επακόλουθο κίνδυνο σφαλμάτων δημοσίευσης, χαρακτηρίζονται δε από αρκετούς περιορισμούς. Πράγματι, η ετερογένεια των υποβληθεισών μελετών είναι τέτοια που δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα. Η

CHMP έκρινε ότι οι εν λόγω μελέτες δεν παρέχουν τεκμηριωμένες αποδείξεις που να στηρίζουν την αποτελεσματικότητα της διϋδροεργοτοξίνης στον προτεινόμενο πληθυσμό στόχο. Επιπλέον, το γεγονός ότι οι εν λόγω μελέτες διενεργήθηκαν πριν από πολλά χρόνια εγείρει μεθοδολογικές ανησυχίες, λαμβανομένων υπόψη των επιτευγμάτων στις μεθόδους κλινικής έρευνας και των αλλαγών που πραγματοποιήθηκαν με την πάροδο του χρόνου στον ορισμό της άνοιας και των παθήσεων πριν από την εκδήλωση της άνοιας. Ως εκ τούτου, παραμένει ασαφές το εάν ο υπό μελέτη πληθυσμός στις επιλεγμένες κλινικές μελέτες είναι αντιπροσωπευτικός για την προτεινόμενη ένδειξη. Κατά συνέπεια, οι ανησυχίες σχετικά με την ετερογένεια του υπό μελέτη πληθυσμού παραμένουν. Επιπλέον, οι μελέτες που κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα επικαλούνται βελτίωση διαφόρων παραμέτρων βάσει κλιμάκων ώστε να καλύπτουν σημαντικές πτυχές της γνωστικής έκπτωσης. Οι κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν βασίστηκαν σε μεγάλο βαθμό σε υποκειμενικές αξιολογήσεις παρά σε επίσημες δοκιμασίες. Τα αποτελέσματα που βασίζονται στα διάφορα αυτά εργαλεία αξιολόγησης ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των μελετών, με συνέπεια να μην μπορεί να εξαχθεί κανένα γενικό πόρισμα σχετικά με το μέγεθος των πιθανών επιδράσεων ή με την κλινική συνάφεια.

Βάσει των ανωτέρω, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι υποβληθείσες μελέτες δεν μπορούν να καταδείξουν ότι η διϋδροεργοτοξίνη έχει επίδραση από κλινικής άποψης σε ασθενείς με γνωστική έκπτωση.

Η CHMP επεσήμανε ότι η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων με τη διϋδροεργοτοξίνη (π.χ. οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, πνευμονική ίνωση, καρδιακή βαλβιδοπάθεια, εργοτισμός) που αναφέρθηκαν από τον ΚΑΚ είναι χαμηλή. Ωστόσο, η CHMP επεσήμανε ακόμη ότι ο ΚΑΚ υπέβαλε πληροφορίες μόνο για το δικό του προϊόν (Hydergine), γεγονός που καθιστά πιθανό το ενδεχόμενο ελλιπούς αναφοράς. Η CHMP έκρινε ότι, παρά το γεγονός ότι ο κίνδυνος ινωτικών αντιδράσεων και εργοτισμού που σχετίζεται με τη διϋδροεργοτοξίνη είναι σπάνιος, θεωρείται τεκμηριωμένος και τα εν λόγω ανεπιθύμητα συμβάντα θεωρούνται σοβαρά και δυνητικά θανατηφόρα.

Η CHMP έλαβε υπόψη τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ. Γενικά, η CHMP επανέλαβε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που πρότεινε ο ΚΑΚ δεν κρίνονται επαρκή από την επιτροπή για την αποτελεσματική μείωση του κινδύνου ινωτικών αντιδράσεων και εργοτισμού. Οι ινωτικές αντιδράσεις σχετίζονται με τη χρόνια χρήση παραγώγων ερυσιβώδους ολύρας και παρότι το ποσοστό αναφοράς για τη διϋδροεργοτοξίνη είναι χαμηλό, ο κίνδυνος είναι αρκετά σοβαρός για να παραβλεφθεί, ιδίως λαμβάνοντας υπόψη τη δυνητική χρήση του φαρμάκου για τη μακροχρόνια θεραπεία ευρέος πληθυσμού ασθενών.

Επιπλέον, στις 16 Οκτωβρίου 2013 η CHMP συγκάλεσε μια ακόμα συνεδρίαση της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG). Η SAG αποφάσισε ομόφωνα ότι δεν έχει προσδιορισθεί μια σαφής κλινική οντότητα για τη γνωστική έκπτωση χωρίς την εμφάνιση άνοιας (CIND), τα διαγνωστικά κριτήρια και οι ορισμοί έχουν αλλάξει με την πάροδο του χρόνου και η συγκεκριμένη διατύπωση δεν αντιστοιχεί στην επί του παρόντος κλινικών ορισθείσα ομάδα. Η SAG έκρινε περαιτέρω ότι τα αποδεικτικά στοιχεία που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ είναι χαμηλής ποιότητας. Σύμφωνα με τη γνώμη της SAG, δεν αποκλείεται εκ των προτέρων το φάρμακο να είναι αποτελεσματικό σε μια δεόντως ορισθείσα υποομάδα ασθενών με βάση τα ισχύοντα κριτήρια, αλλά αυτό δεν μπορεί να διαπιστωθεί με βάση τις υποβληθείσες πληροφορίες, οι οποίες προέρχονται από εξαιρετικά ετερογενείς πληθυσμούς ασθενών και ετερογενείς παραμέτρους σε ό,τι αφορά τα αποτελέσματα των μελετών. Γενικά, ένα φάρμακο που μελετάται σε

πρόδρομα στάδια άνοιας πρέπει να καταδείξει βελτίωση στη γνωστική λειτουργία και, επιπλέον, καθυστέρηση της εξέλιξης της άνοιας. Συνολικά, η SAG διαφώνησε με την ένδειξη και τους ορισμούς του πληθυσμού-στόχου που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, η επιτροπή έκρινε ότι υπάρχει κίνδυνος σπάνιων αλλά σοβαρών ινωτικών αντιδράσεων και εργοτισμού που σχετίζονται με τη θεραπεία με διϋδροεργοτοξίνη. Η επιτροπή εξέφρασε την άποψη ότι οι αποδείξεις κλινικά σημαντικής αποτελεσματικότητας της διϋδροεργοτοξίνης στην προτεινόμενη ένδειξη «συμπτωματική θεραπεία της γνωστικής έκπτωσης σε ηλικιωμένους, εξαιρουμένης της νόσου Άλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας» είναι πολύ περιορισμένες. Ως εκ τούτου, το αποδεδειγμένο όφελος για τους ασθενείς στην προτεινόμενη ένδειξη δεν υπερτερεί του προαναφερθέντος διαπιστωμένου κινδύνου. Η επιτροπή έκρινε ότι τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν μειώνουν αποτελεσματικά τον κίνδυνο για τις δύο επισημασμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (ίνωση και εργοτισμός) στην ευρεία ένδειξη που προτείνει ο ΚΑΚ. Συνεπώς, η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοτοξίνη στη «συμπτωματική θεραπεία της γνωστικής έκπτωσης σε ηλικιωμένους, εξαιρουμένης της νόσου Άλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας» δεν είναι θετική.

Λόγοι για την αναστολή / τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας στις υπό εξέταση ενδείξεις.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των υποβληθέντων δεδομένων και τους λόγους που προέβαλαν οι ΚΑΚ, καθώς και το πόρισμα των επιστημονικών συμβουλευτικών ομάδων.
- Η επιτροπή έκρινε ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί ενδεχόμενη αιτιώδης σχέση μεταξύ ινωτικών αντιδράσεων ή εργοτισμού και της διϋδροεργοτοξίνης. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν πράγματι την αιτιώδη αυτή σχέση. Υπογραμμίζεται η σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών και η πιθανότητα θανατηφόρας κατάληξής τους.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι οι αποδείξεις κλινικά σημαντικής αποτελεσματικότητας της διϋδροεργοτοξίνης στις υπό εξέταση ενδείξεις, καθώς και στην ένδειξη που προτάθηκε από τον ΚΑΚ, είναι πολύ περιορισμένες και, ως εκ τούτου, το δυνητικό όφελος για τους ασθενείς των εν λόγω ενδείξεων δεν υπερτερεί του ως άνω διαπιστωμένου κινδύνου.
- Η επιτροπή διατήρησε τη γνώμη της ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που περιέχουν διϋδροεργοτοξίνη:
 - Δεν είναι θετική για τη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Άλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας) και για την τελευταία προτεινόμενη ένδειξη «συμπτωματική θεραπεία της γνωστικής έκπτωσης στους ηλικιωμένους, εκτός της νόσου Άλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας».

- Δεν είναι θετική για την επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud.
- Δεν είναι θετική για την επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών οπτικού πεδίου, πιθανώς αγγειακής αιτιολογίας.
- Δεν είναι θετική για την προφύλαξη από ημικρανίες.
- Δεν είναι θετική για τη συμπτωματική θεραπεία της φλεβικής–λεμφικής δυσλειτουργίας.

Ως εκ τούτου, η CHMP διατήρησε τη γνώμη την οποία διατύπωσε στις 27 Ιουνίου 2013 και, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP εισηγείται:

- Την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν διϋδροεργοτοξίνη τα οποία αναφέρονται στο παράρτημα I, τη διαγραφή των κάτωθι ενδείξεων από τις πληροφορίες του προϊόντος (η ακριβής διατύπωση ενδέχεται να διαφέρει στα επιμέρους προϊόντα και χώρες), καθώς και οιασδήποτε αναφοράς στις εν λόγω ενδείξεις, εφόσον συνυπάρχουν άλλες θεραπευτικές ενδείξεις που έχουν εγκριθεί στο πλαίσιο της άδειας κυκλοφορίας των προϊόντων αυτών:
 - Συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)
 - Επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud.
 - Επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών οπτικού πεδίου, πιθανώς αγγειακής αιτιολογίας.
 - Προφύλαξη από ημικρανίες.
 - Συμπτωματική θεραπεία φλεβικής-λεμφικής δυσλειτουργίας.
- Την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν διϋδροεργοτοξίνη τα οποία αναφέρονται στο παράρτημα I, σε περίπτωση που δεν έχουν εγκριθεί άλλες ενδείξεις στο πλαίσιο της άδειας κυκλοφορίας τους. Για την άρση της αναστολής, οι ΚΑΚ πρέπει να προσδιορίσουν ειδικό πληθυσμό ασθενών για τους οποίους τα οφέλη του προϊόντος υπερτερούν του κινδύνου.