

Παράρτημα ΙΙ

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 νικεργολίνη (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 της ερυσιβώδους όλυρας: διϋδροεργοκρυπτίνη/καφεΐνη, διϋδροεργοκρυστίνη, διϋδροεργοταμίνη, διϋδροεργοτοξίνη και νικεργολίνη. Μετά την ανασκόπηση φαρμακοεπαγρύπνησης σε εθνικό επίπεδο το 2011, νέες αυθόρμητες κοινοποιήσεις που αναφέρθηκαν με ορισμένα από τα εν λόγω προϊόντα κατέδειξαν σοβαρά περιστατικά ίνωσης και εργοτισμού, και η Γαλλία έκρινε ότι οι περιορισμένες αποδείξεις αποτελεσματικότητας δεν αντισταθμίζουν τη συγκεκριμένη ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια. Κατόπιν τούτου ζητήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το αν οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ερυσιβώδη όλυρα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν για τις κάτωθι αναφερόμενες ενδείξεις:

- Συμπτωματική θεραπεία χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητήριας έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας)
- Επικουρική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας στη συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ Στάδιο II)
- 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 νικεργολίνη είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο της εργολίνης που φαίνεται ότι δρα: (i) ως ανταγωνιστής των α_1 -αδρενοϋποδοχέων, ήτοι προκαλεί αγγειοδιαστολή και αυξάνει τη ροή του αίματος στις αρτηρίες, (ii) ενισχύει τη λειτουργία των χολινεργικών και κατεχολαμινεργικών νευροδιαβιβαστών, (iii) αναστέλλει τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, (iv) βελτιώνει τη μεταβολική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα την αυξημένη χρήση οξυγόνου και γλυκόζης, και (v) διαθέτει νευροτροφικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

Από το σύνολο των εγκεκριμένων ενδείξεων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νικεργολίνη οι ενδείξεις οι οποίες 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 νευροαισθητήριας έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας)
- Επικουρική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας στη συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ Στάδιο II)
- 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

Η άνοια και οι σχετικές με την άνοια ενδείξεις εξαιρούνται από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής.

Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) κατέθεσαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που έπονται της χορήγησης 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 συνοδό πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, πνευμονικές, πλευριτικές, περιτοναϊκές, οπισθοπεριτοναϊκές κ.λπ.) και εργοτισμό που παρατηρήθηκαν με τη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας. Στις περιπτώσεις όπου αυτό ήταν εφικτό, κατατέθηκε ανασκόπηση όλων των λοιπών διαθέσιμων δεδομένων (π.χ. δεδομένων βιβλιογραφίας, προκλινικών

δεδομένων και άλλων κλινικών δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των επιδημιολογικών μελετών) που κρίθηκαν συναφή για τους σκοπούς αξιολόγησης του κινδύνου ίνωσης.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα

Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα που συνδέεται με την ένδειξη «*συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητήριας έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας)*», τα δεδομένα αποτελεσματικότητας προέρχονται κυρίως από δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες είχαν διενεργηθεί σε ασθενείς με άνοια (νόσο Alzheimer, πολυεμφρακτική άνοια, αγγειακή άνοια, νόσος Parkinson κ.λπ.), παρόλο που η άνοια εξαιρείται από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής.

Γενικότερα, ο σχεδιασμός των μελετών ήταν επαρκής (τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο), οι διαγνώσεις διατυπώθηκαν βάσει των κριτηρίων ταξινόμησης που ίσχυαν τη στιγμή διεξαγωγής των μελετών, οι δε βασικές κλίμακες αποτελεσματικότητας είχαν καθοριστεί εκ των προτέρων (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της νικεργολίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Οι ΚΑΚ κρίνουν ότι η πιο ολοκληρωμένη ανασκόπηση σχετικά με την αποτελεσματικότητα της νικεργολίνης διεξήχθη στο πλαίσιο μετα-ανάλυσης το 2008 από τους Winblad et al. Πράγματι, στην εν λόγω δημοσίευση παρουσιάζεται η μετα-ανάλυση δεκατριών διπλών τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένων μελετών, η οποία διενεργήθηκε από την Cochrane Collaboration το 2001. Η εν λόγω ανασκόπηση Cochrane σχετικά με την αποτελεσματικότητα της νικεργολίνης πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια άνοια και, άρα, δεν εμπίπτει ούτε αυτή στο πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας.

Η CHMP επεσήμανε ότι καμία από τις μελέτες δεν είχε σχεδιαστεί για να διερευνήσει την υπό εξέταση ένδειξη «*συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητήριας έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας)*», και ότι μειώνεται περαιτέρω η ισχύς των δεδομένων λόγω σφαλμάτων στις δημοσιεύσεις και λόγω των διαφοροποιήσεων σε ό,τι αφορά την κατανόηση των ενδεδειγμένων κριτηρίων στα οποία στηρίζονται οι διαγνώσεις.

Προς τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της νικεργολίνης στην επιμέρους ένδειξη «*συμπτωματική θεραπεία της ήπιας γνωστικής έκπτωσης αγγειακής αιτιολογίας στους ηλικιωμένους*» οι ΚΑΚ υπέβαλαν επίσης στοιχεία από έξι κλινικές συγκριτικές μελέτες για τη γεροντική εγκεφαλική ανεπάρκεια καθώς και μια σύντομη περιγραφή μιας μη συγκριτικής μελέτης και τριών μελετών παρατήρησης. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι γενικότερα, βάσει των εν λόγω δεδομένων, υπάρχουν ορισμένες αποδείξεις θετικών επιδράσεων της νικεργολίνης στις γνωστικές λειτουργίες και στη συμπεριφορά ασθενών με γεροντική εγκεφαλική ανεπάρκεια ποικίλης αιτιολογίας. Ωστόσο, η κλινική συνάφεια δεν είναι γνωστή. Λαμβάνοντας υπόψη τις περιορισμένες πληροφορίες που προκύπτουν από τις εν λόγω μελέτες (κατατέθηκε μόνο περίληψη των εν λόγω μελετών), τα ασαφή κριτήρια συμμετοχής/αποκλεισμού και τις στατιστικές αναλύσεις που εφαρμόστηκαν, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα βάσει των διαθέσιμων δεδομένων.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, κατόπιν τούτου, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων δεν μπορεί να εξαχθεί κανένα συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της νικεργολίνης για την ένδειξη «*συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητήριας έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας)*».

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 νευροαισθητήριας έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Alzheimer 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 νευροαισθητήριας έκπτωσης στους ηλικιωμένους.

Για την ένδειξη «*επικουρική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας στη συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ Στάδιο II)*» δεν υποβλήθηκαν δεδομένα και, κατόπιν τούτου, η CHMP έκρινε ότι η συγκεκριμένη ένδειξη δεν τεκμηριώνεται.

Για την ένδειξη «*επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud*», οι υποβληθείσες μελέτες δεν αξιολογούσαν στην πραγματικότητα τη δράση της νικεργολίνης σε ασθενείς της συγκεκριμένης ένδειξης, αλλά είχαν διενεργηθεί κυρίως σε ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια. Ο πληθυσμός ήταν ηλικιωμένος και έπασχε από διαλείπουσα χωλότητα. Τα χαρακτηριστικά αυτά δεν αποτυπώνουν με ακρίβεια την ένδειξη που υποστηρίζει ο ΚΑΚ. Ωστόσο, η CHMP εξέτασε το εάν ορισμένες από τις εν λόγω μελέτες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν προς τεκμηρίωση της ένδειξης «*επικουρική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας στη συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ Σταδίου II)*». Στις υποβληθείσες μελέτες αξιολογήθηκε η νικεργολίνη για χορήγηση από το στόμα ή παρεντερικά και ορίστηκαν ετερογενή τελικά σημεία αποτελεσματικότητας όπως: ευαισθησία στο ψύχος, περιφερική ροή αίματος, απόσταση βάδισης, άλγος, ποιότητα ζωής. Οι περισσότερες από τις μελέτες που έπονται της χορήγησης της αρχικής άδειας κυκλοφορίας ήταν απαρχαιωμένες και ανεπαρκούς μεθοδολογικής ποιότητας διότι επρόκειτο κυρίως για μη τυχαίοποιημένες μελέτες με τη συμμετοχή μικρού αριθμού ασθενών. Κατόπιν τούτου, η αξιοπιστία και η κλινική συνάφεια των μελετών τίθενται υπό αμφισβήτηση. Για τον λόγο αυτό, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι ουσιώδεις αυτές μεθοδολογικές ελλείψεις αποκλείουν τη δυνατότητα εξαγωγής συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της νικεργολίνης (χορηγούμενης από το στόμα ή παρεντερικά) στο σύνδρομο Raynaud, αλλά και στις περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές εν γένει.

Για τις ενδείξεις «*επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών οπτικού πεδίου, πιθανώς αγγειακής αιτιολογίας*» και «*οξείες αμφιβληστροειδοπάθειες αγγειακής αιτιολογίας*» η CHMP επεσήμανε ότι θετικά κλινικά αποτελέσματα (ιδίως σχετικά με την εξέλιξη της οπτικής οξύτητας) περιγράφηκαν ως επί το πλείστον σε μια ανοιχτή μακροπρόθεσμη μελέτη στο πλαίσιο κινητής οφθαλμιατρικής μονάδας στην οποία μετείχαν 213 ασθενείς με ετερογενείς παθήσεις (π.χ. εκφύλιση αμφιβληστροειδούς, φλεγμονώδεις νόσους του αμφιβληστροειδούς και του οπτικού νεύρου, αποφράξεις φλεβικών και αρτηριακών αγγείων, γλαύκωμα κ.λπ.) (Hasslinger, 1986). Βελτιώσεις στην οπτική οξύτητα αναφέρθηκαν επίσης σε μελέτη του Ganescu (46 ασθενείς με διάφορες οφθαλμικές παθήσεις), όμως η εν λόγω μελέτη δεν ήταν συγκριτική. Ως εκ τούτου, παρά τα θετικά συμπεράσματα των συγγραφέων σχετικά με την εξέλιξη της οπτικής οξύτητας με θεραπεία νικεργολίνης, η CHMP έκρινε ότι ελλείψει σύγκρισης με εικονικό φάρμακο ελέγχου, δεν είναι εφικτή η εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων από τα εν λόγω κλινικά αποτελέσματα, τα οποία βασίζονταν σε ετερογενή δεδομένα που αφορούσαν μικρό αριθμό ασθενών με διαφορετικές οφθαλμικές παθήσεις. Συμπερασματικά, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι ορισμένες μελέτες παρουσιάζουν μεν θετικά ευρήματα για τους μετέχοντες πληθυσμούς, αλλά δεδομένης της ανεπαρκούς μεθοδολογίας τίθεται υπό αμφισβήτηση η αξιοπιστία και η κλινική συνάφεια των αποτελεσμάτων τους. Ως εκ τούτου, καμία από τις μελέτες δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι τεκμηριώνει πειστικά τις αποδείξεις αποτελεσματικότητας για τις υπό εξέταση ενδείξεις.

Όσον αφορά την ένδειξη «*προφύλαξη από ημικρανίες*», τα διαθέσιμα δεδομένα για την ημικρανία προέρχονται από μελέτες ανοιχτής ετικέτας στις οποίες μετείχε μικρός αριθμός ασθενών (40 και 17 ασθενείς, αντίστοιχα).

Αξιολογήθηκαν σαράντα (40) ασθενείς με ημικρανία στο πλαίσιο ανοιχτής κλινικής μελέτης η οποία δημοσιεύθηκε μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Η πλειονότητα των ασθενών είχαν προηγουμένως λάβει αγωγή με διάφορα φάρμακα κατά της ημικρανίας, όπως διϋδροεργοταμίνη, πιζοτιφένη και προπρανολόλη με μη ικανοποιητικά αποτελέσματα. Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς έπασχαν από 1-3 κρίσεις την εβδομάδα. Έλαβαν 10 mg νικεργολίνης τρεις φορές την ημέρα για τις πρώτες 10 ημέρες και, στη συνέχεια, 5 mg τρεις φορές την ημέρα για περίοδο 3-5 εβδομάδων. Πλήρης ανακούφιση από τις κρίσεις ημικρανίας επιτεύχθηκε σε ποσοστό 45% των ασθενών, ενώ μείωση των κρίσεων ημικρανίας κατά τουλάχιστον 50% σημειώθηκε σε ποσοστό 18% των ασθενών. Χορηγήθηκε επίσης νικεργολίνη σε 17 ασθενείς με ημικρανίες για την πρόληψη κρίσεων (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Σε 8 περιπτώσεις επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση, ενώ σε 3 περιπτώσεις μειώθηκε σημαντικά η συχνότητα και η ένταση των κρίσεων. Σε έξι περιπτώσεις η θεραπεία ήταν αναποτελεσματική. Η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα αυτά είναι ανεπαρκή για να τεκμηριώσουν την ευεργετική αποτελεσματικότητα της νικεργολίνης 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 στην προφύλαξη από ημικρανίες αν λάμβανε θεραπεία με τη συγκεκριμένη δραστική ουσία. Ως εκ τούτου, η ομάδα διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένος πληθυσμός ο οποίος να μην ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην τυπική θεραπεία προφύλαξης της ημικρανίας, ώστε να κρίνεται από θεραπευτικής άποψης αναγκαία η χορήγηση της εν λόγω ουσίας ως εναλλακτικής/τελευταίας γραμμής θεραπείας.

Κλινική ασφάλεια

Έχει αναγνωριστεί ότι τα παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας 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 όλυρας. Ο συναγωνισμός με τους υποδοχείς 5-HT_{2B} προκαλεί την παραγωγική αντίδραση και μιτογονική δράση των κυττάρων που εκφράζουν τον εν λόγω υποδοχέα, προκαλώντας έτσι ινογένεση. Γενικότερα, ο διαφορετικός βαθμός συγγένειας που παρουσιάζουν οι σεροτονινεργικοί υποδοχείς με τα διάφορα παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας και οι θεραπευτικές δόσεις που χρησιμοποιούνται θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις διαφορές που παρατηρούνται στα ποσοστά κοινοποίησης ινωτικών αντιδράσεων. Συνεπώς, ακόμη και αν από φαρμακολογικής άποψης είναι άκρως εύλογο ότι τα παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας που δρουν ως αγωνιστές του υποδοχέα 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 όλυρας δεν είναι αγωνιστές του υποδοχέα 5-HT_{2B}. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να αποκλειστούν άλλοι μηχανισμοί που προκαλούν ίνωση, γεγονός που υποδηλώνει αιτιώδη σχέση μεταξύ της ίνωσης και του συναγωνισμού των υποδοχέων 5-HT_{2A} και 5-HT_{1B} και, άρα, επίδραση στον μεταφορέα της σεροτονίνης.

Αναφέρθηκαν συνολικά 30 περιστατικά που συνδέονταν με ινωτικά συμβάματα. Η ίνωση εντοπίστηκε κυρίως στην περιοχή των πνευμόνων, στον οπισθοπεριτοναϊκό και καρδιακό χώρο.

Από την ανάλυση εξαιρέθηκαν τέσσερα περιστατικά ινωτικών συμβαμάτων. Σε πέντε περιστατικά δεν αναφέρθηκαν επαρκείς πληροφορίες και η αξιολόγησή τους κρίθηκε ανώφελη.

Για τα 21 υπολειπόμενα περιστατικά, δεν ήταν εφικτό να αποκλειστεί ο συσχετισμός μεταξύ της νικεργολίνης και του πραγματικού ή δυνητικού συμβάματος ίνωσης. Στα εν λόγω περιστατικά, το συμβάν εκδηλώθηκε μετά από 5 μήνες έως 30 χρόνια από τη θεραπεία νικεργολίνης σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 59 και 90 ετών. Στα αναφερθέντα περιστατικά, οι αντιδράσεις εκδηλώθηκαν με τη λήψη της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης.

Σε ό,τι αφορά τα περιστατικά πνευμονικών αντιδράσεων, ο αριθμός περιστατικών που αναφέρθηκαν και η βελτίωση που παρατηρήθηκε μετά τη διακοπή λήψης της νικεργολίνης σε 10 περιστατικά χωρίς την παρουσία παράγοντα σύγχυσης συνηγορούν υπέρ της αιτιώδους σχέσης της νικεργολίνης, ιδίως σε 5 περιστατικά στα οποία η βελτίωση επιβεβαιώθηκε επίσης μέσω ακτινογραφίας ή σαρωτή. Η βελτίωση, στις περιπτώσεις που αναφέρθηκε, παρατηρήθηκε μετά από 3 έως 10 μήνες από τη διακοπή λήψης της νικεργολίνης, ενώ σε τέσσερις περιπτώσεις δεν χορηγήθηκε θεραπεία με κορτικοειδή.

Σε ό,τι αφορά την περιτοναϊκή και καρδιακή ίνωση, η CHMP έκρινε ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αιτιώδης ρόλος της νικεργολίνης. Η CHMP επεσήμανε ότι ενδέχεται να υπάρχει ελλιπής κοινοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεδομένου ότι:

- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που περιέχουν ουσία η οποία κυκλοφορεί για μεγάλο χρονικό διάστημα στην αγορά αναφέρονται γενικά σε μικρότερο βαθμό
- Η ίνωση είναι μια αργή και ύπουλη αντίδραση η οποία εκδηλώνεται μετά από μακρά περίοδο θεραπείας και με καθυστερημένη διάγνωση

Συμπερασματικά, δεδομένων των περιστατικών που αναφέρθηκαν για μια αντίδραση που είναι δύσκολο να διαγνωστεί εγκαίρως (λόγω όψιμων συμπτωμάτων) και πιθανόν δεν αναφέρεται στην πραγματική της έκταση, της χρήσης του φαρμάκου σε εγκεκριμένη δοσολογία, σε συνδυασμό με την τεκμαιρόμενη φαρμακολογική του εικόνα, η νικεργολίνη θεωρείται ότι σχετίζεται με τον κίνδυνο ινωτικών αντιδράσεων. Επιπροσθέτως, δεδομένου ότι η ίνωση αποτελεί σοβαρή αντίδραση, απειλητική για τη ζωή, η οποία παρατηρείται μετά από μακρόχρονη θεραπεία νικεργολίνης (φαρμάκου που χρησιμοποιείται σε ενδείξεις που απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία), το γεγονός αυτό επιδρά στην εικόνα οφέλους-κινδύνου των προϊόντων. Επιπλέον, στο πλαίσιο της γαλλικής έρευνας που διεξήχθη το 2011, εντοπίστηκαν πρόσφατα περιστατικά τα οποία καταδεικνύουν ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόζονται επί του παρόντος δεν επαρκούν για την πρόληψη της εκδήλωσης ινωτικών αντιδράσεων.

Σε ό,τι αφορά τον εργοτισμό, δεν αναφέρθηκαν περιστατικά στη βάση δεδομένων των ΚΑΚ σχετικά με την ασφάλεια που να αναφέρουν τον προτιμώμενο όρο «εργοτισμό» σε σχέση με τη νικεργολίνη. Εντούτοις, οι ΚΑΚ παρουσίασαν και μία ανάλυση σχετικά με όλες τις αυθόρμητες αναφορές για τα τελευταία 40 χρόνια (n=390, συμπεριλαμβανομένων 205 ιατρικά επιβεβαιωμένων περιστατικών). Σε ενενήντα (90) περιστατικά περιέχονταν όροι που θα μπορούσαν ενδεχομένως να υποδεικνύουν 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/αγγειοσπασμός, κυάνωση, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, πόνος στα άκρα, ίλιγγος, υπαισθησία, μούδιασμα, κεφαλαλγία, σύγχυση, ψευδαισθήσεις. Συνεπώς, η CHMP έκρινε ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο τα συμπτώματα αυτά να αντιστοιχούν στην πραγματικότητα στην εμφάνιση εργοτισμού.

Η CHMP εξέτασε την πρόταση του KAK σχετικά με τη λήψη μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου: συμπερίληψη πληροφοριών σχετικά με την ίνωση και τον εργοτισμό στην παράγραφο 4.4 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Ωστόσο, η παροχή πληροφοριών σχετικά με τα εν λόγω συμβάματα δεν επαρκεί για την πρόληψη του κινδύνου να εμφανίσουν ορισμένοι ασθενείς ίνωση και εργοτισμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Γενικότερα, η CHMP έκρινε ότι καμία περίπτωση δεν δικαιολογεί την έκθεση ενός ασθενή στον κίνδυνο ίνωσης και εργοτισμού εάν ληφθεί υπόψη ότι τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα είναι εξαιρετικά περιορισμένα.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που περιέχουν νικεργολίνη δεν είναι θετική δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/EK για τη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητήριας έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας), για την επικουρική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας στη συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ Σταδίου II), για την επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud, για την επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών οπτικού πεδίου, πιθανώς αγγειακής αιτιολογίας, για οξείες αμφιβληστροειδοπάθειες αγγειακής προέλευσης και για την προφύλαξη από ημικρανίες.

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 όλυρας.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υπέβαλαν οι KAK, καθώς και το πόρισμα της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας.
- Η επιτροπή έκρινε ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανή αιτιώδης σχέση της νικεργολίνης και των ινωτικών αντιδράσεων ή του εργοτισμού. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν πράγματι την αιτιώδη αυτή σχέση. Υπογραμμίζεται η σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών και η πιθανότητας μοιραίας κατάληξής τους.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι οι αποδείξεις κλινικά σημαντικής αποτελεσματικότητας της νικεργολίνης στις υπό εξέταση ενδείξεις είναι πολύ περιορισμένες και, ως εκ τούτου, το δυνητικό όφελος για τους ασθενείς των εν λόγω ενδείξεων δεν υπερτερεί του διαπιστωμένου κινδύνου.
- Η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που περιέχουν νικεργολίνη:
 - Δεν είναι θετική για τη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητήριας έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας)
 - Δεν είναι θετική για την επικουρική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας στη συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ Σταδίου II)
 - 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 οξείες αμφιβληστροειδοπάθειες αγγειακής αιτιολογίας.

- Δεν είναι θετική για την προφύλαξη από ημικρανίες.

Ως εκ τούτου, 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 νικεργολίνη τα οποία αναφέρονται στο Παράρτημα Ι, τη διαγραφή των κάτωθι ενδείξεων (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 νευροαισθητήριας έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Alzheimer 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.
- Την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νικεργολίνη τα οποία αναφέρονται στο Παράρτημα Ι, 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.