

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle tai myyntilupien peruuttamiselle kunkin valmisteiden
hyväksytyt käyttöaiheet huomioon ottaen**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee dihydroergokristiiniä sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Ranska aloitti 18.1.2012 direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski seuraavia torajyväjohdannaisia sisältäviä lääkevalmisteita: dihydroergokryptiini/kofeiini, dihydroergokristiini, dihydroergotamiini, dihydroergotoksiini ja nisergoliini. Vuonna 2011 tehdyn kansallisen lääketurvakatsauksen jälkeen tehtiin uusia spontaaneja ilmoituksia, joissa eräiden näistä valmisteista todettiin liittyvän vaikeisiin fibroosi- ja ergotismitapauksiin, ja Ranska katsoi, etteivät vähäiset todisteet valmisteiden tehosta ole tärkeämpiä kuin tämä turvallisuushuoli. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin siksi antamaan lausunto siitä, tulisiko torajyväjohdannaisia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tai evätä seuraavassa lueteltujen käyttöaiheiden osalta:

- Vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementia-tiloja)
- Ääreisvaltimosairauteen liittyvän katkokävelyn liittäminen (ääreisvaltimotaudin vaihe II)
- Raynaud'n oireyhtymän liittäminen
- Oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liittäminen
- Verisuoniperäiset akuutit retinopatiat
- Migreenipäänsäryn ehkäisy
- Ortostaattinen verenpaineen lasku
- Laskimoiden ja imusuoniston vajaatoiminnan oireenmukainen hoito.

Dihydroergokristiini on α -adrenoreseptoreiden osittainen agonisti, joka lisää sympaattisten keskusten aktiivisuutta ja aiheuttaa perifeerisen adrenolyttisen vaikutuksen, johon liittyy laskimoseinämien jännityksen lisääntyminen. Lisäksi sillä on farmakologinen vaikutus serotoniini- ja dopamiinireseptoreihin, mikä aiheuttaa mielenkiintoisia reaktioita aivojen aineenvaihdunnassa. Sitä on saatavana yhdistelmävalmisteena raubasiinin kanssa. Raubasiini on adrenolyttinen ja sympatolyttinen aine, jolla on sympaattisten keskusten toimintaa estävä vaikutus. Se alentaa verenpainetta ja lisää ääreisverenkiertoa. Sen vaikutus johtuu pääasiassa sen α 1-salpaavista ominaisuuksista. Euroopassa dihydroergokristiiniä on saatavana myös yhdistelmävalmisteena etofylliinin kanssa.

Tämän lausuntomenettelyn piiriin kuuluvat ja ainakin yhdessä jäsenvaltiossa hyväksytyt dihydroergokristiiniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttöaiheet ovat seuraavat (tarkka sanamuoto saattaa vaihdella valmisteen mukaan):

- Vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementia-tiloja)
- Oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liittäminen
- Verisuoniperäiset akuutit retinopatiat.

Myyntiluvan haltijat toimittivat kaikki käytettävissä olevat, kliinisistä kokeista ja havainnoivista kokeista saadut tehokkuustiedot, mukaan lukien tiedot, jotka on saatu alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Myyntiluvan haltijat toimittivat myös omat yleiskatsauksensa ja kriittiset yhteenvetonsa kaikista torajyväjohdannaisia sisältävien lääkevalmisteidensa yhteydessä todettuja sidekudosreaktioita (sydänoireita, joihin mahdollisesti liittyi keuhkovaltimoverenpainetauti, keuhkovaltimon, keuhkopussin, vatsakalvon, vatsakalvon sisäisiä oireita jne.) ja ergotismia koskevista spontaaneista raporteista. Kaikkia muita käytettävissä olevia tietoja (eli kirjallisuustietoja, esiklinisiä tietoja ja muita kliinisiä tietoja, kuten epidemiologisia tutkimuksia), jotka olivat olennaisia fibroosiriskin arvioinnissa, tutkittiin mahdollisuuksien mukaan.

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot dihydroergokristiinin turvallisuudesta ja tehokkuudesta.

Kliininen teho

Myyntiluvan haltijat toimittivat 27 kirjallisuusviitettä, jotka tukevat dihydroergokristiinin tehoa käyttöaiheen ollessa "vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementia-tiloja)". Niistä 18 koski

lumekontrolloituja tutkimuksia, kaksi koski aktiivisesti kontrolloituja tutkimuksia ja seitsemän koski avoimia tutkimuksia.

Lääkevalmistekomitea ei pitänyt viittä kuudesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta ja lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta relevanttina, koska diagnoosin määritelmää ei ollut vakioitu, ensisijaisia tehokriteereitä ei ollut valittu monidimensionaalisesta arvioinnista, potilaiden määrä ryhmää kohden oli pieni (47–65) ja hoito oli lyhytkestoinen (2 tai 3 kuukautta). Tulokset olivat heterogeenisiä ja epäjohdonmukaisia. Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei näiden tutkimusten perusteella voida vetää mitään johtopäätöksiä valmisteen tehosta. Viimeisimmässä tutkimuksessa (Vellas 1998 – ei julkaistu), joka oli käytettävissä vasta alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen, käytettiin diagnoosin vakioitua määritelmää (potilailla tuli olla keskivaikea muistihäiriö, MMSE > 25 ja kokonaistulos välillä 38–70 Mac Nairin ja Kahnin päivittäisten toimien vaikeutta arvioivasta kyselytutkimuksesta) ja määriteltiin ensisijainen tehokriteeri ennalta (Mac Nairin ja Kahnin kysely sekä Gröberin ja Buschken testi). Tässä metodiikaltaan asianmukaisessa tutkimuksessa ei havaittu merkittävää eroa dihydroergokristiinillä ja raubasiinilla lääkittyjen ja lumelääkkeellä lääkittyjen ryhmien välillä.

Kaikkiaan tehtiin kolme lumekontrolloitua tutkimusta 200–240 potilaalla. Näistä kolmesta tutkimuksesta niissä, joiden julkaisijat olivat Lazzaroni et al ja Aranda et al, todettiin valmisteen olevan lumelääkettä parempi, kun taas tutkimuksessa, jonka julkaisijat olivat Vellas et al, valmisteen teho oli samantapainen kuin lumelääkkeen.

Lisäksi Hugonot et al ovat julkaisseet kaksi muuta 114–127 potilaalla tehtyä tutkimusta, joissa molemmissa valmiste oli lumelääkettä parempi. Kuudessa arvioitavissa olevista alle 100:lla potilaalla tehdystä tutkimuksesta tehtiin samantapaisia havaintoja.

Vaikka onkin selvää, että nykyisin käytettävä lääketieteellinen terminologia eroaa ennen käytetystä ja että tietoja on arvioitava se mielessä pitäen, kliinisenä oireena dementia on seurausta erilaisista patofysiologisista prosesseista, mikä vaikeuttaa tietojen keräämistä yhteen ja niiden vertailemistä, erityisesti silloin, kun yksittäisissä tutkimuksissa on käytetty hieman eri kriteerejä potilaiden valinnassa.

Kaikki toimitetut tiedot käytiin läpi ja otettiin huomioon, ja vaikka niiden voidaan tulkita viittaavan siihen, että dihydroergokristiinillä on hieman tehoa *”vanhusten kognitiivisten toimintojen heikentymän hoidossa”*, tehoa ei voida pitää riittävästi osoitettuna, koska laajemmista tutkimuksista saadut tiedot ovat epäjohdonmukaisia.

Tieteellinen neuvoa-antava ryhmä kokoontui joulukuussa 2012 lääkevalmistekomitean pyynnöstä, ja tässä kokouksessa asiantuntijat keskustelivat kliinisen kokemuksensa nojalla siitä, onko tällä aineella käyttöä vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukaisessa hoidossa (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementia-tiloja). Ryhmä korosti sitä, ettei esitettyä käyttöaihetta enää käytetä kliinisessä praktiikassa ja ettei kliiniseltä kannalta ole tällä hetkellä mitään todisteita siitä, että tälle aineelle on tarvetta vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän hoidossa.

Käyttöaiheiden *”oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liittäminen hoitoon”* ja *”verisuoniperäiset akuutit retinopatiat”* kohdalla lääkevalmistekomitea piti harvoja sille toimitettuja prekliinisiä havaintoja paikallisesti annostellun dihydroergokristiinin tehosta riittämättöminä tukemaan dihydroergokristiinin käyttöä ihmissilmän sisäistä painetta alentavana aineena tai muissa oletettavasti verisuoniperäisissä silmän sairauksissa. Lisäksi todettiin, että dihydroergokristiinin annostelu paikallisesti tippoina ei kuulu tämän menettelyn piiriin. Lääkevalmistekomitea pani myös merkille yhden myyntiluvan haltijan kannan, jonka mukaan silmien hoitoon liittyvää käyttöaihetta ei voida pitää pätevänä käytettävissä olevien tietojen vähäisyyden takia.

Kliininen turvallisuus

Torajyväjohdannaisten tiedetään aiheuttavan fibroosia, erityisesti sydänläppien fibroosia. Kirjallisuudessa kuvataan laajasti fibroosin ja torajyväjohdannaisten aiheuttaman serotoniinireseptorien, erityisesti 5-HT_{2B}-reseptorien, aktivaation välistä yhteyttä. 5-HT_{2B}-reseptorien agonistivaikutukseen kuuluu tätä reseptoria ilmentävien solujen lisääntymisvaste ja mitogeenisyys, jotka johtavat fibroosin kehittymiseen. Kaiken kaikkiaan eri torajyväjohdannaisten ja erilaisten hoitoannosten erilainen affiniteetti serotoniinireseptoreille saattaa selittää ilmoitettujen fibroottisten reaktioiden yleisyydessä havaitut erot. Sen vuoksi, vaikka onkin farmakologisesti erittäin uskottavaa, että 5-HT_{2B}-reseptorin agonisteina toimivat torajyväjohdannaiset saattavat aiheuttaa serotonergisiä

sydänlöpän sairauksia, jotka muistuttavat muiden kudosten karsinoidikasvaimia tai fibroottisia leesioita, on muistettava, että jotkin torajyväjohdannaiset eivät ole 5-HT_{2B}-reseptorin agonisteja. Siksi muita fibroosia aiheuttavia mekanismeja ei voida sulkea pois, mikä viittaa kausaaliseen yhteyteen fibroosin ja 5-HT_{2A}- sekä 5-HT_{1B}-reseptorien välillä ja myös serotoniinin kuljettaja-aineen todennäköiseen vaikutukseen.

Ilmoitetuista fibroositapauksista (n = 12) saadut tiedot viittaavat siihen, että dihydroergokristiini voi aiheuttaa erityisesti paikallisia fibroottisia reaktioita keuhkojen alueella. Tätä tukee myös se, että joidenkin potilaiden tila parani, kun valmisteen käyttö lopetettiin. Voidaan myös epäillä, ettei kaikkia tapauksia ole ilmoitettu, koska aine on ollut markkinoilla jo pitkään ja koska fibroosi mainitaan haittavaikutuksena jo tuoteselosteessa.

Vaikka joissain tapauksissa käytössä on ollut myös oheislääkitystä (jonka tiedetään aiheuttavan fibroottisia reaktioita), havaittujen fibroottisten reaktioiden ja dihydroergokristiinihoidon välistä yhteyttä ei voida sulkea pois. On myös korostettava, että on ilmoitettu fibroottisten peitteiden laajuuden pienentyneen pitkän aikaa dihydroergokristiinihoidon lopettamisen jälkeen ja potilaan tilan parantuneen sen jälkeen sekä oireiden ilmaantuneen takaisin, kun hoito on aloitettu uudelleen. Tämä viittaa siihen, että fibroosin ja dihydroergokristiinin välillä on syy-yhteys.

Lisäksi kirjallisuudessa on maininta yhdestä vatsakalvon sisäisestä fibroositapauksesta (johon liittyi fibroottisia peitteitä), jossa vuosi dihydroergokristiinihoidon lopettamisen jälkeen tehty skannaus osoitti fibroottisten peitteiden selvästi vähentyneen, mitä lääkevalmistekomitea piti osoituksena havaitun vatsakalvon sisäisen fibroosin ja dihydroergokristiinin välisestä syy-yhteydestä. Näiden tietojen ja farmakologisen todennäköisyyden perusteella dihydroergokristiinin katsotaan liittyvän fibroottisiin reaktioihin. Lisäksi tulee korostaa näiden haittavaikutusten vakavuutta, niiden mahdollisesti kuolemaan johtavaa lopputulosta sekä potilaiden riskiä saada fibroottinen sairaus, kun valmistetta käytetään pitkään myyntiluvan mukaisissa käyttöaiheissa.

Lisäksi dihydroergokristiinin aiheuttamaa verisuonten supistumista ei voida ilmoitettujen tapausten perusteella sulkea pois.

Lääkevalmistekomitea punnitsi myyntiluvan haltijoiden ehdotuksia riskien minimointitoimiksi. Niitä olivat hoidon kestoajan rajoittaminen tietyissä tiloissa, valmisteen ilmoittaminen vasta-aiheiseksi potilaille, joilla on aiemmin todettu fibroosi tai muuta lääkitystä, riskiä korostavan kirjeen lähettäminen suoraan terveydenhuollon ammattilaisille, lääkettä määrääville tarkoitettu tarkistuslista sekä farmakologinen koeputkitutkimus 5-HT-alaryhmän reseptorien affiniteetista valmisteelle. Vaikkakin jotkin ehdotetuista toimista voisivat auttaa löytämään potilaat, joilla ennestään on fibroosi, relevantti samanaikainen lääkitys ja kohonnut riski, komitea huomautti, että ne eivät riitä estämään sitä, että joillekin potilaille kehittyä hoidon aikana fibroosi ja ergotismi.

Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoi, ettei mikään tilanne voi oikeuttaa potilaan altistamista fibroosin ja ergotismin riskille, kun otetaan huomioon valmisteen tehosta olevien tietojen vähäisyys.

Hyöty-riskisuhde

Komitea tuli siihen tulokseen, että dihydroergokristiiniä sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla puolla niiden käyttöä vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukaisessa hoidossa (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementiatiloja) sekä oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden ja verisuoniperäisten akuuttien retinopatioiden liitännäishoidossa.

Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle / myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- lääkevalmistekomitea aloitti torajyväjohdannaisia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukaisesti,
- komitea punnitsi kaikkia myyntiluvan haltijoiden toimittamia tietoja ja tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän työn lopputulosta,

- komitea katsoi, ettei fibroottisten reaktioiden tai ergotismien ja dihydroergokristiinin välistä mahdollista syy-yhteyttä voida sulkea pois. Käytettävissä olevat tiedot itse asiassa viittaavat tällaiseen syy-yhteyteen. Näiden haittavaikutusten ja niiden mahdollisesti kuolemaan johtavaa lopputulosta korostetaan,
- komitea katsoo, että näyttö dihydroergokristiinin merkitsevistä tehokkuudesta nykyisin arvioituissa käyttöaiheissa on erittäin rajallinen, minkä vuoksi määritetty riski on suurempi kuin potilaille mahdollisesti koituva hyöty näissä käyttöaiheissa,
- lääkevalmistekomitea katsoi dihydroergokristiinin hyöty-riskisuhteesta seuraavaa:
 - sen käyttö vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementiatiloja) ei ole suotuisaa,
 - sen käyttö oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoidossa ei ole suotuisaa,
 - sen käyttö verisuoniperäisten akuuttien retinopatioiden hoidossa ei ole suotuisaa.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti seuraavaa:

- Liitteessä I tarkoitettujen dihydroergokristiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan ehtoja tulee muuttaa, seuraavat käyttöaiheet (käyttöaiheen tarkka sanamuoto saattaa vaihdella valmisteiden ja maan mukaan) on poistettava tuoteselosteesta, ja kaikki olennaiset viittaukset näihin käyttöaiheisiin on poistettava tuoteselosteesta silloin, kun osana myyntilupaa on hyväksytty muita hoidollisia käyttöaiheita:
 - Vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementiatiloja)
 - Oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito
 - Verisuoniperäiset akuutit retinopatiat.
- Liitteessä I tarkoitettujen dihydroergokristiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupa on peruutettava, jos mitään muuta käyttöaihetta ei hyväksytä osana niiden myyntilupaa. Myyntiluvan peruutuksen kumoamiseksi myyntiluvan haltijoiden tulee identifioida tietty potilasryhmä, jonka kohdalla valmisteiden hyödyt ylittävät sen tunnetut riskit.