

Liite II

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

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee dihydroergokryptiiniä / kofeiinia 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 dementiaatioita)
- 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.

Dihydroergokryptiini on torajyväjohdannainen, joka toimii dopaminergisten D2-reseptorien agonistina ja D1-reseptorien osittaisena agonistina. Rotilla dihydroergokryptiinin todettiin aktivoivan ikääntymisen aikana fysiologisesti muuntuneita antioksidanttisia entsyymijärjestelmiä. Sitä on saatavana yhdistelmävalmisteena kofeiinin kanssa. Kofeiini saattaa parantaa tämän torajyväjohdannaisen imeytymistä ruoansulatuselimistössä.

Tämän lausuntomenettelyn piiriin kuuluvat ja ainakin yhdessä jäsenvaltiossa hyväksytyt dihydroergokryptiiniä 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 dementiaatioita)
- Raynaud'n oireyhtymän liittäminen.

Itse asiassa dihydroergokryptiinin sisällyttäminen tähän torajyväjohdannaisia sisältävien lääkevalmisteiden luokkaan on hyväksytty edellä mainittujen käyttöaiheiden kohdalla vain Ranskassa ja yhdessä kofeiinin kanssa vain vuodesta 1979 lähtien. Pelkästään dihydroergokryptiiniä sisältäviä valmisteita on hyväksytty muissa EU:n jäsenvaltioissa, mutta niiden käyttöaiheet (esim. Parkinsonin tauti) eivät kuulu tämän lausuntomenettelyn piiriin, ja ne on jätetty pois tästä tarkastelusta.

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 fibroottisia reaktioita

(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 dihydroergokryptiinin/kofeiinin turvallisuudesta ja tehokkuudesta.

Kliininen teho

Kaikkiaan myyntiluvan haltijat toimittivat kuusi käyttöaihetta "vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementiatiloja)" koskevaa julkaisua (vuosilta 1983–1998), joissa väitettyä tehoa tuki asianmukainen (satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu) tutkimus, sekä yhden verisuoniston kognitiivisten toimintojen heikentymää koskevan tutkimuksen, jota ei käsitelty sen enempää. Neljän tutkimuksen potilasmääriä voitiin pitää riittävinä (146, 203, 155 ja 324 potilasta) ja kahden tutkimuksen pieninä (50 ja 49 potilasta). Hyväksyttyyn krooniseen käyttöaiheeseen nähden tutkimukset olivat lyhytkestoisia (2 tai 3 kuukautta). Useimpiin näistä tutkimuksista osallistui potilaita, joilla oli hyvin erilaisia oireita eikä vakiodiagnoosia. Kahdessa tutkimuksessa potilailla oli kliininen diagnoosi lievistä orgaanisista aivo-oireista (GDS-asteikon (Global Deterioration Scale) arvo 2–3) (Scarzella-tutkimus) ja aivojen varhaisesta ikärappeumasta ilman dementiaa tai olennaista riippuvuutta ympäristöstä DSM-III-kriteerien mukaan (Babeau-tutkimus). Tämä viimeksi mainittu diagnoosi ei enää ole mukana diagnosijärjestelmän versiossa DSM-IV-TR. Tulokset olivat heterogeenisiä, ja eri tutkimusten tulokset eivät olleet samansuuntaisia. Yleisesti ottaen lääkevalmistekomitea katsoi, että metodiikan virheiden ja ensisijaisen päätetapahtuman puuttumisen johdosta kliinisestä tehosta ei voida vetää johtopäätöksiä tai saada tukea käyttöaiheille vakiodiagnoosin osalta.

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 dementiatiloja). 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.

Käyttöaiheen "*Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito*" kohdalla lääkevalmistekomitea katsoi, että kaikki tämän käyttöaiheen tueksi toimitetut tutkimukset olivat metodologisesti heikkolaatuisia (eli kontrolloimattomia, rakenteeltaan avoimia ja liian pienillä potilasmäärillä (n = 20–37) tehtyjä). Tutkimuksissa oli mukana nuoria ja vanhoja (18–78 vuoden ikäisiä) potilaita, jotka kärsivät idiopaattisesta akro-oireyhtymästä. Ainoastaan yhdessä tutkimuksessa (Vinckier-tutkimuksessa) mainittiin pieni ryhmä potilaita, jotka kärsivät siihen liittyvästä systeemisestä sairaudesta. Kliinisiä päätetapahtumia oli monia erilaisia, eikä ensisijaista päätetapahtumaa ollut. Tutkimuksissa arvioitiin pääasiassa toiminnallisia oireita, kapillaroskooppisia parametreja sekä pletysmograafisia parametreja, joiden olennaisuutta lääkevalmistekomitea piti kyseenalaisena. Arviolta 55–75 % potilaista näytti hyötyn hoidosta, mutta lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että tuloksia on itse asiassa vaikea tulkita kliiniseltä kannalta, eivätkä ne tutkimusten metodologisten puutteiden vuoksi ole luotettavia. Tutkimustulosten luotettavuus ja kliininen relevanssi olivat siksi kyseenalaisia ja estivät johtopäätöksen tekemisen valmisteen tehosta.

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 torajyväjohdannaisten saattavat aiheuttaa serotonergisiä sydänläpän sairauksia, jotka muistuttavat muiden kudosten karsinoidikasvaimia tai fibroottisia leesioita, on muistettava, että jotkin torajyväjohdannaisten 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 = 3) on käytettävissä vain vähän tietoja varmojen päätelmien tekemiseksi, mutta riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois, kun otetaan huomioon potilaan tilan havaittu paraneminen yhdessä kolmesta ilmoitetusta suositellulla päiväannoksella hoidettaessa kehittyneestä keuhkofibroositapauksesta, kun dihydroergokryptiini-/kofeiinihoito lopetettiin. Voidaan myös epäillä, ettei kaikkia tapauksia ole ilmoitettu, koska ainetta on markkinoitu jo pitkään ja koska fibroosi mainitaan haittavaikutuksena jo tuoteselosteessa.

Artiklan 31 mukaisen lausuntomenettelyn aikana vuosina 2007–2008 (EMA/H/A-31/881) saadut dihydroergokryptiiniä koskevat tiedot osoittivat, että useiden keuhkojen, sydämen tai vatsakalvon sisäisten fibroositapausten epäiltiin liittyvän Parkinsonin taudin hoidossa käytettyyn dihydroergokryptiiniiläkitykseen (missä annokset olivat viisi kertaa suuremmat). Mainittakoon, että yksi edellä mainituista kolmesta fibroositapauksesta ilmoitettiin vuonna 2009 (eli edellisen lausuntokierroksen päätyttyä), mikä osoittaa, että tuolloin käyttöön otetut minimointitoimet eivät riittäneet eliminoimaan riskiä.

Näiden tietojen ja farmakologisen todennäköisyyden perusteella dihydroergokryptiinin 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.

Mitä ergotismiin tulee, Ranskan lääketurvatiekannassa on mainittu useita tapauksia, joissa dihydroergokryptiinin/kofeiinin epäiltiin aiheuttaneen ergotismiin liittyviä oireita. Se, että myyntiluvan haltijat eivät ilmoittaneet vastaavista tapauksista, herätti lääkevalmistekomiteassa kysymyksiä siitä, kuinka tiedot oli kerätty. Kun otetaan huomioon useat ilmoitetut verisuonten supistumistapaukset ja tämän torajyväjohdannaisten farmakologinen rakenne, ergotismia ei voida sulkea pois.

Lääkevalmistekomitea punnitsi myyntiluvan haltijoiden ehdotuksia riskien minimointitoimiksi. Niitä olivat reseptistatuksen muuttaminen, hoidon kestoajan rajoittaminen tietyissä tiloissa, valmisteen ilmoittamista 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_{2A}-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 dihydroergokryptiiniä/kofeiinia 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) ja Raynaud'n oireyhtymän 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 ergotismin ja dihydroergokryptiinin/kofeiinin välistä mahdollista kausaalista yhteyttä voida sulkea pois. Käytettävissä olevat tiedot itse asiassa viittaavat tällaiseen kausaaliseen yhteyteen. Näiden haittavaikutusten ja niiden mahdollisesti kuolemaan johtavaa lopputulosta korostetaan,
- komitea katsoo, että näyttö dihydroergokryptiinin/kofeiinin kliinisesti merkitsevästä tehokkuudesta nykyisin arvioiduissa käyttöaiheissa on erittäin rajallinen, minkä vuoksi määritetty riski on suurempi kuin potilaille mahdollisesti koituva hyöty näissä käyttöaiheissa,
- lääkevalmistekomitea katsoi dihydroergokryptiinin/kofeiinin hyöty-riskisuhdesta seuraavaa:
 - sen käyttö vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoidossa (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementiatiloja) ei ole suotuisaa,
 - sen käyttö Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoidossa ei ole suotuisaa.

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

- Liitteessä I tarkoitettujen dihydroergokryptiiniä/kofeiinia 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)
 - Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito.
- Liitteessä I tarkoitettujen dihydroergokryptiiniä/kofeiinia 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 riskit.