

Liite II

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

Tieteelliset johtopäätökset

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

Ranska käynnisti 18. tammikuuta 2012 direktiivin 2001/83/EY 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 joidenkin näistä valmisteista todettiin liittyvän vaikeisiin fibroosi- ja ergotismitapauksiin, ja Ranska katsoi, etteivät vähäiset todisteet valmisteiden tehosta kumoa tätä turvallisuuteen liittyvää huolta.

Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin siksi antamaan lausunto siitä, tulisiko torajyväjohdannaisia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan seuraavien käyttöaiheiden osalta:

- vanhusten kroonisten patologisten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)
- ääreisvaltimotautiin liittyvän katkokävelyn liitännäishoito (ääreisvaltimotaudin vaihe II)
- Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito
- oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito
- verisuoniperäiset akuutit retinopatiat
- migreenipäänsäryn ehkäisy
- ortostaattinen hypotensio
- laskimoiden ja imusuoniston vajaatoiminnan oireenmukainen hoito.

Dihydroergotoksiinimesilaatti on torajyväalkaloidi, josta käytetään myös nimiä ko-dergokriinimesilaatti ja ergoloidimesylaatti. Se koostuu dihydroergokorniinimesilaatista, dihydroergokristiinimesilaatista ja dihydroergokryptiinimesilaatista, joita kaikkia on yhtä paljon. Dihydroergotoksiinin ja muiden ergoloidien ensisijaista vaikutusmekanismia ei vielä tunneta. Se on dopaminergisten ja serotonergisten reseptoreiden agonisti ja alfa-adrenoreseptorien antagonist. Dihydroergotoksiini vaikuttaa synaptisen välittäjäaineen pitoisuuksiin ja lisää veren virtausta aivoihin. Viimeksi mainittua pidettiin aikanaan ensisijaisena tapana, jolla dihydroergotoksiini aiheuttaa kliinisiä vaikutuksia.

Dihydroergotoksiinia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöaiheet, joita tämä menettely koskee ja jotka on hyväksytty vähintään yhdessä jäsenvaltiossa, ovat seuraavat (sanamuoto voi vaihdella valmisteittain):

- vanhusten kroonisten patologisten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)
- Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito
- oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito
- migreenipäänsäryn ehkäisy
- laskimoiden ja imusuoniston vajaatoiminnan oireenmukainen hoito.

Dementia ja dementiaan liittyvät käyttöaiheet sekä migreenin akuutti hoito eivät kuulu tämän menettelyn piiriin.

Myyntiluvan haltijat toimittivat kaikki kliinisistä ja havainnoivista tutkimuksista saatavilla olevat tiedot tehosta, mukaan lukien alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saataville tulleet tiedot. Myyntiluvan haltijat toimittivat myös omat yleiskatsauksensa ja kriittiset yhteenvedot kaikista sidekudosreaktioita (sydänfibroosi, johon saattaa liittyä keuhkovaltimohypertensio, keuhko-, keuhkopussi-, peritoneaali- ja retroperitoneaalifibroosi jne.) ja ergotismia koskevista spontaaneista ilmoituksista, jotka liittyivät niiden torajyväjohdannaisia sisältäviin lääkevalmisteisiin. . Mahdollisuuksien mukaan toimitettiin myös katsaus kaikista muista fibroosiriskin arvioinnin kannalta merkittävistä tiedoista (kirjallisuustiedoista, prekliinisistä ja muista kliinisistä tiedoista, kuten epidemiologisista tutkimuksista).

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot dihydroergotoksiinin turvallisuudesta ja tehosta.

Kliininen teho

Myyntiluvan haltija toimitti tietoja tehosta käyttöaiheessa ”vanhusten kroonisten patologisten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)” seuraavien kognitiivisiin toimintoihin vaikuttavien sairauksien osalta: aivoverenkierron heikkeneminen ja valtimokovettumatauti, aivoverenkierron vajaatoiminta ja aivohalvaus, muut ikääntymiseen tai vanhuuteen liittyvän toimintakyvyn heikkenemisen syyt, primaarinen ja muu määrittämätön toimintakyvyn heikkeneminen sekä orgaaninen aivo-oireyhtymä. Myyntiluvan haltija toimitti useita kliinisen tehon tutkimuksiin liittyviä artikkeleita, kaksi arviota (The Medical Letter 1974, Mc Donald 1979) ja yhden Cochrane-katsauksen (2009). Cochrane-katsaus ei ole oleellinen arvioinnin kannalta, sillä siinä keskitytään dementiaan ja dementian kaltaisiin oireisiin.

Kliinisiä tietoja koskevat julkaisut ovat vanhoja (vuosilta 1971–1995). Suurin osa artikkeleista ei ollut huomionarvoisia (julkaisuja ei ollut jätetty tarkastettavaksi, tutkimukset olivat avoimia, niitä ei ollut lumekontrolloitu ja/tai dihydroergotoksiinimesilaattia käytettiin laskimonsisäisesti).

Myyntiluvan haltija ehdotti arvioinnin aikana, että käyttöaihe rajattaisiin muotoon ”vanhusten kroonisen kognitiivisten toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)”. Tämän rajoitetun käyttöaiheen tueksi esitettiin 19 kliinistä tutkimusta, joihin osallistui heterogeenisiä potilasryhmiä, mutta osassa näistä tutkimuksissa ei ilmennyt merkitseviä vaikutuksia dihydroergotoksiinin. Toisissa tutkimuksissa merkitsevää parannusta ilmeni vain tehon arviointiin käytetyn asteikon tietyissä kohdissa. Näiden tietojen perusteella ei voida päätellä tehoa esimerkiksi siksi, että keskeyttäneiden määrä oli suuri, kriteereitä arvioitiin epäselvästi tai subjektiivisesti ja potilaiden määrä oli pieni.

Kognitiivisten toimintojen heikentymän alkuperän diagnosointi ja määrittäminen ovat haastavia tehtäviä nykylääketieteelle. Nykyisillä potilaan arviointityökaluilla on vaikea erottaa toisistaan lievää ja keskivaikeaa kognitiivisten toimintojen heikentymää sekä varhaisvaiheen Alzheimer tai muu dementia. Tällaisissa tapauksissa dihydroergotoksiinin käyttö voi viivästyttää asianmukaisen dementiahoidon aloittamista.

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että vaikutusta tutkimuksiin osallistuneisiin potilaisiin, joilla oli erilaisia oireita tai oletettu diagnoosi, arvioitiin lähinnä subjektiivisilla asteikoilla ja että havaitut oireet olivat hyvin heterogeenisiä, eri tutkimusten tulokset eivät olleet johdonmukaisia eivätkä pitkäaikaiset tiedot tue sitä, että dihydroergotoksiini olisi tehokkaampaa kuin lumelääke. Siksi lääkevalmistekomitea katsoo, että dihydroergotoksiinin tehosta ei voida tehdä päätelmiä käyttöaiheessa "vanhusten kroonisten patologisten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen liitännäishoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)" tai muissa käyttöaiheissa.

Lisäksi tieteellinen neuvoa-antava ryhmä kokoontui lääkevalmistekomitean pyynnöstä joulukuussa 2012, ja ryhmän asiantuntijat keskustelivat kliinisen asiantuntemuksensa pohjalta siitä, onko tällä valmisteella vaikutusta vanhusten kroonisten patologisten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukaisessa hoidossa (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä). Ryhmä korosti sitä, että nimetty käyttöaihe ei ole enää kliinisessä käytössä ja että kliinisestä näkökulmasta katsottuna ei ole mitään näyttöä siitä, että kyseiselle vaikuttavalle aineelle olisi tarvetta vanhusten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän hoidossa.

Käyttöaiheen "Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito" osalta lääkevalmistekomitea totesi, että myyntiluvan haltijan esittämä käyttöaihe on ääreisverisuonien sairaus ja että dihydroergotoksiinin käyttö Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoitona on hyväksytty joissakin jäsenvaltioissa osana yleisempää käyttöaihetta (ääreisverisuonien sairauksissa). Suun kautta annettavaa dihydroergotoksiinia arvioitiin kuitenkin esitetyissä tutkimuksissa seuraavassa hyvin heterogeenisessä ryhmässä verisuonisairauksia: ääreis- ja aivoverenkierron vajaatoiminta, krooninen varikoottinen ekseema, säärihaavat, suonikohjut, laskimoiden vajaatoiminta, aivoverisuonivauriot, pinnallinen laskimontukkotulehdus ja laskimontukkotulehduksen jälkeiset oireyhtymät. Näiden tutkimusten metodologinen laatu oli heikko. Tutkimukset olivat kontrolloimattomia ja avoimia, eikä tehon ensisijaista päätetapahtumaa ollut määritetty tarkasti. Tästä syystä lääkevalmistekomitea ei voinut tehdä näiden tutkimusten tulosten perusteella tieteellisiä johtopäätöksiä dihydroergotoksiinin hyödyistä ääreisverisuonien sairauden hoidossa, joten johtopäätöstä ei voitu myöskään tehdä Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoidosta.

Käyttöaiheesta "oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito" toimitettiin seitsemän kliinistä tutkimusta. Kaikissa näissä vanhoissa tutkimuksissa oli metodologisia puutteita. Niistä viisi oli kontrolloimattomia ja avoimia tutkimuksia, joissa tehon ensisijaista päätetapahtumaa ei ollut määritetty tarkasti ja joihin osallistuneilla potilailla oli erilaisia silmänsairauksia. Myyntiluvan haltijan kuvaaman kahden vertailevan tutkimuksen (Orma 1958 ja Vannas 1958) metodologinen laatu oli huono eikä täsmällisestä tutkimusasetelmasta ja testattujen ryhmien satunnaistamisesta ole saatavissa tietoa. Lisäksi kumpaankin tutkimukseen osallistui pieni määrä potilaita ($n = 48$ ja $n = 62$) ja kumpikin tutkimus oli lyhytaikainen (1–5 kuukautta ja 8 kuukautta), eikä lyhyttä kestoa pidetä soveltuvana hitaasti etenevien sairauksien tuloksen arviointiin. Lääkevalmistekomitea katsoi toimitetun aineiston perusteella, että valmisteen tehosta ei voida tehdä päätelmiä tutkimusten merkittävien metodologisten puutteiden vuoksi.

Käyttöaiheen "migreenipäänsäryn ehkäisy" osalta kahdessa julkaisussa kuvataan kaksoissokkoutettu, aktiivinen ei-lumekontrolloitu tutkimus dihydroergokryptiinin vaikutuksesta (kolmasosa dihydroergotoksiinista on dihydroergokryptiiniä) propranololiin ja flunaritsiiniin verrattuna. Vaikka propranololi ja flunaritsiini ovat päteväksi todettuja migreenin ehkäisijöitä, dihydroergotoksiinin tehoa migreenin ehkäisyssä ei voida päätellä lumeryhmän puutteen vuoksi.

Lisäksi tieteellinen neuvoa-antava ryhmä kokoontui lääkevalmistekomitean pyynnöstä joulukuussa 2012, ja ryhmän asiantuntijat keskustelivat kliinisen asiantuntemuksensa pohjalta siitä, onko tällä aineella merkitystä migreenipäänsäryn ehkäisyssä. Ryhmä katsoi kliinisen kokemuksen perusteella, että kyseisestä vaikuttavasta aineesta ei ole hyötyä minkään erityispotilasryhmän migreenipäänsäryn ehkäisyssä. Näin ollen ryhmä katsoi, ettei ole olemassa selkeästi määritettävää potilasryhmää, jonka vaste tavanomaiseen migreenin estohoitoon olisi riittämätön ja jolla näin ollen olisi hoidollinen tarve tälle kyseiselle lääkeaineelle vaihtoehtoisena tai viimesijaisena hoitokeinona.

Käyttöaiheen "laskimoiden ja imusuoniston vajaatoiminnan oireenmukainen hoito" tueksi ei toimitettu tietoja, joten lääkevalmistekomitea ei voinut tehdä päätelmiä tehosta tässä käyttöaiheessa.

Kliininen turvallisuus

Torajyväjohdannaiset voivat tunnetusti aiheuttaa fibroosia ja etenkin sydänlappäfibroosia. Fibroosin ja serotoninergisen reseptorin torajyväjohdannaisiin perustuvan aktivaation (etenkin 5-HT_{2B}-reseptorien) välistä suhdetta on kuvattu laajalti kirjallisuudessa. 5-HT_{2B}-reseptorien agonistina toimiminen saa aikaan proliferaatiivisen vasteen, ja kyseistä reseptoria ilmentävät solut saavat aikaan mitoosia ja säikeiden muodostumista. Serotoninergisten reseptorien vaihteleva yhtymistaipumus eri torajyväjohdannaisien kanssa sekä käytetyt terapeutit annokset saattavat selittää sidekudosreaktioita koskevien ilmoitusten määrissä havaitut erot. Vaikka siis on farmakologisesti erittäin todennäköistä, että 5-HT_{2B}-reseptorien agonistina toimivat torajyväjohdannaiset voivat aiheuttaa "serotonergisen" läppävian, joka muistuttaa syöpäkasvainten tai muiden kudosten fibroottisten leesioden aiheuttamaa läppävikaa, on muistettava, että osa torajyväjohdannaisista ei ole 5-HT_{2B}-reseptorin agonisteja. Tästä syystä ei voida sulkea pois muita mekanismeja, kuten fibroosia, mikä viittaa siihen, että fibroosin ja 5-HT_{2A}- ja 5-HT_{1B}-reseptorien agonismin välillä on syy-yhteys sekä todennäköisesti myös mahdollinen vaikutus serotoniinin kuljettajaan.

Ilmoitettuja fibroositapauksia (n = 9) koskevia tietoja on liian vähän, jotta niistä voitaisiin tehdä pitäviä päätelmiä, mutta dihydroergotoksiinin kykyä aiheuttaa vatsakalvontakaisen, keuhkojen ja sydämen alueen paikallisia fibroottisia reaktioita ei voida sulkea pois torajyväjohdannaisien vaikutusmekanismien vuoksi ja siksi, että joissakin arvioiduissa tapauksissa ei paljastunut muuta etiologiaa. Lisäksi kolme tapausta yhdeksästä ilmoitettiin vuonna 2011 tehdyn Ranskan lääkevalvontatutkimuksen aikana, mikä osoittaa, että nykyiset riskiä vähentävät toimenpiteet eivät riitä estämään fibroottisten reaktioiden riskiä.

Dihydroergotoksiini sisältää dihydroergokryptiiniä ja dihydroergokristiiniä, joiden katsotaan myös liittyvän fibroottisten reaktioiden syntyyn.

Näiden tietojen ja farmakologisen todennäköisyyden perusteella dihydroergotoksiinin katsotaan liittyvän fibroottisiin reaktioihin. On myös tarpeen korostaa, että tällaiset haittavaikutukset ovat vakavia ja voivat johtaa kuolemaan ja että hyväksytyjen käyttöaiheiden mukainen pitkäaikaiskäyttö suurentaa potilaiden riskiä saada fibroottinen sairaus.

Torajyvämyrkytyksestä ei tehty ilmoituksia, mutta lääkevalmistekomitea kyseenalaisti tietojen keruumenetelmän (liiallisen suppeuden vuoksi ei saatu pitäviä tuloksia). Lääkevalmistekomitea totesi, että torajyvämyrkytyksen lisäksi myös muita suositeltuja termejä liittyy ergotismioireisiin (parestesia, formikaatio, kihelmöinti, suoliston iskemia / aivoverisuonten iskemia / perifeerinen iskemia / kielen iskemia, angina pectoris, sepelvaltimotauti, rintakehän kipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, kylmyyden tunne, tromboosi, aivohalvaus, kuolio, nekroosi, verisuonten supistuminen / vasospasmi, syanoosi, lihaskipu, lihaskrampit, raajakipu, huimaus, heikentynyt tunto, tunnottomuus, päänsärky, sekavuus ja aistiharhat). Kirjallisuudessa on myös ilmoitettu useita tapauksia, joissa esiintyi perifeerisen vasokonstriktion oireita.

Lääkevalmistekomitea arvioi myyntiluvan haltijan esittämiä riskiä vähentäviä toimia. Näitä olivat reseptistatuksen muuttaminen, hoidon keston rajoittaminen tietyissä olosuhteissa, valmisteen vasta-aiheisuus potilaille, joilla on aiemmin todettu fibroosi tai joilla on muu lääkitys, riskin esille ottavan kirjeen lähettäminen suoraan terveydenhuollon ammattilaisille, lääkkeen määrääjille tarkoitettu tarkistusluettelo sekä farmakologinen koeputkitutkimus 5-HT-alaryhmän reseptorien affiniteetista valmisteelle. Vaikka jotkin ehdotetuista toimista voivat auttaa tunnistamaan potilaat, joilla on ennestään fibroosi, olennainen samanaikainen lääkitys ja suurentunut riski, komitea huomautti, että kyseiset toimet eivät kuitenkaan estä fibroosin ja torajyvämyrkytyksen kehittymistä joillekin potilaille hoidon aikana.

Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei mikään tilanne voi oikeuttaa potilaan altistamista fibroosin ja torajyvämyrkytyksen riskille, kun otetaan huomioon valmisteen tehosta olevien tietojen vähäisyys.

Hyöty-riskisuhde

Lääkevalmistekomitea katsoi, että dihydroergotoksiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti vanhusten kroonisten patologisten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoidossa (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä), Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoidossa, oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoidossa, migreenipäänsäryn ehkäisyssä sekä laskimoiden ja imusuoniston vajaatoiminnan oireenmukaisessa hoidossa.

Uudelleenarviointimenettely

Kun lääkevalmistekomitean lausunto oli hyväksytty lääkevalmistekomitean kokouksessa kesäkuussa 2013, yksi menettelyyn liittyvä myyntiluvan haltija pyysi uudelleenarviointia. Uudelleenarviointi koski dihydroergotoksiinin hyöty-riskisuhteen uudelleenarviointia myyntiluvan haltijan ehdottamassa rajoitetussa käyttöaiheessa "vanhusten kognitiivisten toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)".

Lääkevalmistekomitea tarkasteli kaikkia saatavissa olevia tietoja, jotka tukivat dihydroergotoksiinin hyötyjä ja turvallisuutta, ja punnitsi myyntiluvan haltijan ehdottamaa rajoitettua käyttöaihetta.

Lääkevalmistekomitea korosti, että "krooninen kognitiivisten toimintojen heikentyminen (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppisiä)" ei ole yleisesti hyväksytty määritelmä patologisesta sairaudesta, johon hoidolla pyritään vaikuttamaan.

Lääkevalmistekomitea toisti, että dihydroergotoksiinin tehon tueksi esitetyt tutkimukset on julkaistu 1970- ja 1980-luvulla, joten julkaisuharhan riski on olemassa, ja tutkimuksissa on useita puutteita. Toimitetut tutkimukset ovat niin epäyhtenäisiä, ettei niistä voida tehdä pitäviä päätelmiä.

Lääkevalmistekomitea katsoi, etteivät nämä tutkimukset antaneet vankkaa näyttöä dihydroergotoksiinin tehosta ehdotetussa kohderyhmässä. Huolestuttavaa on myös se, että nämä tutkimukset on tehty useita vuosia sitten, sillä kliiniset tutkimusmenetelmät ovat kehittyneet ja dementian sekä dementiaa edeltävien tilojen määritelmät ovat muuttuneet ajan myötä. Niinpä on epäselvää, edustaako valittujen kliinisten tutkimusten tutkimusväestö ehdotettua käyttöaihetta. Tutkimusväestön epäyhtenäisyyteen liittyy siis edelleen huolenaiheita. Lisäksi myönteisiä tuloksia ilmoittavien mukaan edistystä tapahtuu heikentyneen kognitiivisen toimintakyvyn tärkeitä osa-alueita kuvaavien asteikkojen eri parametreissa. Käytetyt asteikot perustuivat yleisesti subjektiiviseen arviointiin virallisen testauksen sijasta. Näihin arviointityökaluihin kuuluvien osien tulokset vaihtelevat suuresti eri tutkimuksissa, eikä mahdollisten vaikutusten suuruudesta tai niiden kliinisestä merkittävydestä voida tehdä yleisiä johtopäätöksiä.

Lääkevalmistekomitea katsoi edellä mainitun perusteella, että toimitetut tutkimukset eivät osoita, että dihydroergotoksiinilla olisi kliinisesti merkittävää vaikutusta kognitiivisten toimintojen heikentymästä kärsiviin potilaisiin.

Lääkevalmistekomitea totesi, että myyntiluvan haltijan ilmoittamien dihydroergotoksiiniin liittyvien haittavaikutusten (retroperitoneaalisen fibroosin, keuhkofibroosin, sydämen läppävikojen ja torajyvämyrkytyksen) esiintyvyys on pieni. Lääkevalmistekomitea pani kuitenkin merkille, että myyntiluvan haltija toimitti tietoja ainoastaan omasta valmisteestaan (Hydergine) ja että aliraportointi on todennäköistä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikka dihydroergotoksiiniin liittyvien fibroottisten reaktioiden ja torajyvämyrkytyksen riski on pieni, se on kuitenkin todettu ja haittavaikutukset ovat vakavia ja saattavat johtaa kuolemaan.

Lääkevalmistekomitea huomioi myyntiluvan haltijan esittämät riskejä vähentävät toimet.

Lääkevalmistekomitea toisti, ettei se katso myyntiluvan haltijan ehdottamien toimien vähentävän fibroottisten reaktioiden ja torajyvämyrkytyksen riskiä tehokkaasti. Fibroottiset reaktiot on liitetty torajyväjohdannaisten krooniseen käyttöön, ja vaikka ilmoitusaste on dihydroergotoksiinin osalta matala, riski on niin vakava, ettei sitä voida sulkea pois varsinkaan, kun harkitaan dihydroergotoksiinin mahdollista käyttöä laajan potilasjoukon pitkäaikaishoidossa.

Lääkevalmistekomitea kutsui tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän koolle toistamiseen 16. lokakuuta 2013. Tieteellistä neuvoa antava ryhmä päätti yksimielisesti, että kognitiivisen toimintakyvyn heikentyminen ilman dementiaa (CIND) ei ole erillinen kliininen kokonaisuus, diagnostiset kriteerit ja määritelmät ovat muuttuneet ajan myötä eikä sanamuoto vastaa nykyistä kliinisesti määritettyä ryhmää. Ryhmä katsoi myös, että myyntiluvan haltijan esittämän näytön laatu oli heikko. Tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän mielestä ei ole etukäteen pois suljettua, että lääke voisi olla nykykriteerien

mukaan tehokas tarkkaan määritetyssä potilaiden alaryhmässä, mutta tätä seikkaa ei voida määritellä toimitettujen tietojen perusteella, sillä potilasryhmä ja tutkimuksen tulospaarametrit ovat hyvin epäyhtenäisiä. Yleisesti ottaen dementian ennakkovaiheissa tutkitun lääkkeen on osoitetusti parannettava kognitiivisia toimintoja ja viivästytettävä dementian etenemistä. Tieteellinen neuvoa-antava ryhmä ei ollut samaa mieltä myyntiluvan haltijan ehdottamasta käyttöaiheesta ja kohderyhmien määritelmistä.

Lääkevalmistekomitea katsoi edellä mainittujen seikkojen perusteella, että dihydroergotoksiinihoitoon liittyy harvinaisten mutta vakavien fibroottisten reaktioiden ja torajyvämyrkytyksen riski. Komitea katsoo, että dihydroergotoksiinin kliinisesti merkitsevistä tehosta ehdotetussa käyttöaiheessa "vanhusten kognitiivisten toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)" on hyvin vähän näyttöä. Niinpä osoitettu näyttö potilaille koituvasta hyödystä ei ole ehdotetussa käyttöaiheessa suurempi kuin edellä mainittu riski. Komitea ei pitänyt ehdotettuja riskejä vähentäviä toimia tehokkaina myyntiluvan haltijan ehdottamaan laajaan käyttöaiheeseen liittyvän kahden tärkeän reaktion (fibroosin ja torajyvämyrkytyksen) osalta. Niinpä komitea katsoi, että dihydroergotoksiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on epäsuotuisa käyttöaiheessa "vanhusten kognitiivisten toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)".

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle / myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti torajyväjohdannaisia sisältävien lääkevalmisteiden tiettyjä käyttöaiheita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea otti huomioon myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot ja perusteet sekä tieteellisten neuvoa-antavien ryhmien päätelmät.
- Lääkevalmistekomitea totesi, että fibroottisten reaktioiden sekä torajyvämyrkytyksen ja dihydroergotoksiinin välistä mahdollista syy-seuraussuhdetta ei voida sulkea pois. Saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, että kyseinen syy-seuraussuhde on olemassa. Haittavaikutusten vakavuutta ja mahdollista hengenvaarallisuutta korostetaan.
- Lääkevalmistekomitea pitää näyttöä dihydroergotoksiinin kliinisesti merkitsevistä tehosta arvioinnin kohteena olevissa käyttöaiheissa sekä myyntiluvan haltijan uudelleenarvioinnissa ehdottamassa käyttöaiheessa hyvin rajallisina, joten edellä kuvattu riski on näissä käyttöaiheissa suurempi kuin potilaille mahdollisesti koituva hyöty.
- Komitea pysyy kannassaan dihydroergotoksiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdesta:
 - hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen käyttöaiheessa "vanhusten kroonisten patologisten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)" tai myöhemmin ehdotetussa käyttöaiheessa "vanhusten kognitiivisten toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)"
 - hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoidossa

- hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoidossa
- hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen migreenipäänsäryn ehkäisyssä
- hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen laskimoiden ja imusuoniston vajaatoiminnan oireenmukaisessa hoidossa.

Tämän vuoksi komitea pitää voimassa 27. kesäkuuta 2013 antamansa lausunnon ja suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti seuraavaa:

- Liitteessä I tarkoitettujen dihydroergotoksiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttaminen sekä seuraavien käyttöaiheiden (sanamuoto voi vaihdella valmisteittain ja maittain) ja niihin viittaavien kohtien poistaminen tuotetiedoista, kun muita käyttöaiheita on hyväksytty osana myyntilupaa:
 - vanhusten kroonisten patologisten kognitiivisten ja neurosensoristen toimintojen heikentymän oireenmukainen hoito (lukuun ottamatta Alzheimerin tautia ja muita dementian tyyppejä)
 - Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito
 - oletettavasti verisuoniperäisten näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito
 - migreenipäänsäryn ehkäisy
 - laskimoiden ja imusuoniston vajaatoiminnan oireenmukainen hoito.
- Liitteessä I tarkoitettujen dihydroergotoksiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien väliaikainen peruuttaminen, jos muita käyttöaiheita ei ole hyväksytty osana myyntilupaa. Jotta peruutus voidaan kumota, myyntiluvan haltijoiden on määritettävä erityispotilasryhmä, jossa lääkevalmisteen hyödyt ovat sen riskejä suuremmat.