

Prilog II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka ili suspenziju odobrenja uzimajući u obzir odobrene indikacije za svaki lijek

Znanstveni zaključci

Ukupni sažetak znanstvene procjene lijekova koji sadrže dihidroergokriptin/kofein (vidjeti Prilog I).

Na dan 18. siječnja 2012. godine Francuska je pokrenula pitanje procjene u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za sljedeće lijekove koji sadrže derivate ergota: dihidroergokriptin/kofein, dihidroergokristin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin i nikergolin. Nakon državne farmakovigilancijske procjene koja je održana 2011. godine nova spontana izvješća za neke od ovih lijekova identificirala su ozbiljne slučajeve fibroze i ergotizma te je Francuska smatrala da ova sigurnosna briga nije nadmašena ograničenim dokazima o djelotvornosti. Od CHMP-a se stoga zahtijevalo da izrazi svoje mišljenje o tome treba li održati odobrenje za stavljanje u promet lijekova koji sadrže derivate ergota, promijeniti ga ili suspendirati, a povezano s indikacijama navedenim u nastavku:

- Simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog poremećaja i neurosenzornog poremećaja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)
- Pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije u simptomatskoj perifernoj bolesti okluzije arterija (PAOD stupanj II)
- Pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma
- Pomoćno liječenje smanjenje oštine vida i poremećaja vidnog polja prvenstveno vaskularnog podrijetla.
- Akutne retinopatije vaskularnog podrijetla
- Profilaksa migrenske glavobolje
- Ortostatska hipotenzija
- Simptomatsko liječenje venolimfatičke insuficijencije

Dihidroergokriptin je alkaloid ergota koje ima agonističku aktivnost na D2 dopaminergičke receptore i parcijalnu agonističku aktivnost na D1 receptorima. Kod štakora je dokazano je da dihidroergokriptin aktivira antioksidativne enzimatske sustave koji se fiziološki mijenjaju tijekom starenja. Dostupan je u kombinaciji s kofeinom koji može poboljšati apsorpciju ovog alkaloida ergota u probavnom sustavu.

Iz odobrenih indikacija za lijekove koji sadrže dihidroergokriptin oni koji spadaju pod djelokrug ove procjene te su odobreni barem u jednoj državi članici su sljedeće (specifične riječi za indikaciju mogu varirati od lijeka do lijeka):

- Simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog poremećaja i neurosenzornog poremećaja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)
- Pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma

Zapravo je dihidroergokriptin kao dio klase lijekova koji sadrži derivate ergot alkaloida pokrivenih ovim postupkom odobren je samo za prethodno navedene indikacije u Francuskoj te samo u kombinaciji s kofeinom od 1979. godine. Lijekovi koji sadrže samo dihidroergokriptin odobreni su u drugim državama članicama ali njihove indikacije ne spadaju pod djelokrug ovog postupka procjene (primjerice Parkinsonova bolest) te su bile isključene iz ove procjene.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAHs) predali su sve dostupne podatke o djelotvornosti iz kliničkih i opservacijskih ispitivanja uključujući podatke koji su postali dostupni od dobivanja početnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Nositelji odobrenja predali su također vlastite preglede i kritičke sažetke svih spontanih izvješća o fibrotičkim reakcijama (srčana s ili bez

hipertenzije plućne arterije, pulmonalna, pleuralna, peritonealna, retroperitonealna itd.) i ergotizam za svoje lijekove koji sadrže derivate ergota. Pregled svih drugih dostupnih podataka (primjerice podataka iz literature, nekliničkih podataka i drugih kliničkih podataka uključujući podatke iz epidemioloških ispitivanja) koji su bili relevantni za procjenu rizika od fibroze prikazan je tamo gdje je bilo moguće.

CHMP je uzeo u obzir ukupne dostupne podatke o sigurnosti i djelotvornosti dihidroergokriptina/kofeina.

Klinička djelotvornost

Ukupno gledano za indikaciju „*simptomatsko liječenje kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzornog oštećenja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)*“, nositelji odobrenja predali su 6 publikacija (u razdoblju od 1983. do 1998. godine) s odgovarajućim dizajnom (randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje) kako bi se podržao zahtjev za ispitivanjem djelotvornosti te dodatnim ispitivanjem o vaskularnom kognitivnom oštećenju koje do sada nije raspravljeno. Broj pacijenata trebao bi biti dostatan u 4 ispitivanja (146, 203, 155 i 324 bolesnika) te mali u dva ispitivanja (50 i 49 bolesnika). Trajanje ovih ispitivanja bilo je kratko (2 ili 3 mjeseca) s obzirom na kroničnu indikaciju za koju su odobreni. Pacijenti uključeni u većinu ovih ispitivanja iskazivali su vrlo različite simptome bez standardizirane dijagnoze. U dva ispitivanja bolesnici su se prezentirali s kliničkom dijagnozom blagog organskog sindroma mozga (stupanj 2-3 na Općoj ljestvici pogoršanja) (ispitivanje Szarcella) te ranim stadijem senilnog cerebralnog pogoršanja bez demencije ili velike ovisnosti s obzirom na okoliš, a na temelju kriterija DSM-III (ispitivanje Babeau). Ova kasnija dijagnoza nije više navedena u DSM-IV-TR. Rezultati su bili raznoliki i nije bilo dosljednosti kroz ispitivanja. CHMP je općenito smatrao da se metodološki nedostaci i odsutnost primarnog ishoda djelotvornosti ne omogućavaju donošenje zaključaka o kliničkoj djelotvornosti ili kao potpora indikaciji sa standardiziranom dijagnozom.

Znanstvena savjetodavna skupina (SAG) sazvana je u prosincu 2012. godine na zahtjev CHMP-a tijekom kojeg su stručnjaci na temelju svog kliničkog iskustva raspravljali igra li tvar ulogu u simptomatskom liječenju kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge vrste demencija). Skupina je istaknula da se tražena indikacija više ne upotrebljava u kliničkoj praksi i da s kliničkog stajališta nema aktualnog dokaza da postoji terapijska potreba za ovu djelatnu tvar u liječenju kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih.

Za indikaciju „*pomoćno liječenje Raynaudova sindroma*“, sva ispitivanja predana kao potpora ovoj indikaciji smatrana se od strane CHMP-a loše kvalitete metodologije (tj. nisu bila kontrolirana, nisu bila slijepog dizajna te je broj bolesnika bio mali ($n=20-37$)). Ispitivanja su uključivala mlade i starije bolesnike (u dobi od 18 do 78 godina) s idiopatskim akrosindromom. Samo je jedno ispitivanje (Ispitivanje Vinckier) spomenulo malu skupinu bolesnika koji su patili od dodatne sistemske bolesti. Ishodi kliničke djelotvornosti bili su brojni i raznoliki bez definiranog primarnog ishoda djelotvornosti. Ispitivanja su uglavnom procjenjivala funkcionalne simptome, kapilaroskopske parametre čiji je klinički značaj CHMP-a smatrao upitnim. Čini se da postoji dobrobit od liječenja od približno 55-75 % u bolesnika, ali CHMP je zaključio da je te rezultate zapravo teško protumačiti s kliničkog stajališta te da nisu pouzdani zbog metodoloških ograničenja u samim ispitivanjima. Pouzdanost i klinički značaj rezultata ispitivanja stoga je bio upitan i unaprijed je isključio bilo kakav zaključak o djelotvornosti lijeka.

Klinička sigurnost

Derivati ergota prepoznati su kao oni koji su u stanju potaknuti fibrozu, posebice fibrozu srčanog zalistka. Odnos između fibroze i aktivacije serotoninergičnih receptora, posebice receptora 5-HT_{2B} izazvane derivatima ergota detaljno je opisan u literaturi. Agonizam na receptore 5-HT_{2B} inducira

proliferativni odgovor i mitogeničnost stanica koje eksprimiraju ovaj receptor što uzrokuje fibrogenezu. Ukupno gledano, promjenjivi afinitet za serotoninergične receptore s različitim derivatima ergota i korištenim terapijskim dozama može objasniti razlike uočene za stupnjeve notifikacije za fibrotičke reakcije Stoga čak i ako je uvelike farmakološki vjerojatno da derivati ergota koji djeluju kao agonisti receptora 5-HT_{2B} mogu potaknuti „serotoninergičnu“ bolest zalistaka sličnu onoj izazvanoj karcinoidnim tumorima ili fibrotičkim lezijama drugih tkiva, ne smije se zaboraviti da neki derivati ergota nisu agonisti receptora 5-HT_{2B}. Stoga se ne mogu isključiti drugi mehanizmi koji uključuju fibrozu što ukazuje na uzročnu vezu između fibroze i agonizma 5-HT_{2A} i 5-HT_{1B} receptora te također vjerojatni učinak na transporter serotonina.

Podaci iz prijavljenih slučajeva fibroze (n=3) su ograničeni da bi se iz njih mogli izvući čvrste zaključke međutim, nije moguće isključiti rizik uzimajući u obzir poboljšanja uočena prilikom prekida liječenja dihidroergokriptinom/kofeinom u jednom od tri prijavljena slučaja plućne fibroze koja su se dogodila s preporučenom dnevnom dozom. Može se sumnjati i na nedovoljno prijavljivanje jer je djelatna tvar dugo vremena na tržištu ali i zbog toga jer je fibroza već navedena kao nuspojava u informacijama o proizvodu.

Podaci dobiveni tijekom postupka procjene u skladu s člankom 31. u postupku 2007.-2008. (EMA/H/A-31/881) uključujući dihidroergokriptin pokazali su da se sumnja da je nekoliko slučajeva fibroze bilo plućne, srčane ili retroperitonealne bilo povezano s liječenjem dihidroergokriptinom kod Parkinsonove bolesti (uključujući i doze pet puta više od propisanih). Valja spomenuti da je jedan od tri prethodno spomenuta slučaja prijavljen 2009. godine (tj. nakon dovršetka prethodne procjene) što ukazuje da je su mjere minimizacije rizika uspostavljene u to vrijeme bile nedostatne za isključivanje rizika.

Na temelju ovih podataka i farmakološke vjerojatnosti, dihidroergokriptin se smatra povezanim s fibrotičkim reakcijama. Štoviše, potrebno je istaknuti težinu takvih štetnih događaja, njihov potencijalno smrtonosni ishod i povećani rizik za bolesnike od razvoja fibrotičkog poremećaja uz dugotrajnu primjenu u skladu s odobrenim indikacijama.

Što se tiče samog ergotizma, zabilježeno je nekoliko slučajeva u francuskoj farmakovigilancijskoj bazi podataka gdje je postojala sumnja da je dihidroergokriptin/kofein suspektan lijek za simptome povezane s ergotizmom. Nedostatak takvih izvješća koji su zatraženi od nositelja odobrenja podiglo je pitanja CHMP u vezi načina prikupljanja podataka. Uzimajući u obzir nekoliko prijavljenih slučajeva vazokonstrikcije i farmakološku strukturu ovog derivata ergot alkaloida, ne može se isključiti ergotizam.

CHMP je razmotrio prijedloge nositelja odobrenja za mjere minimizacije rizika. Oni uključuju ograničeno trajanje liječenja u određenim uvjetima, što čini lijek kontradiktornim u bolesnika s prethodnom fibrozom ili u vezi s drugim lijekovima, izdavanje DHPC-a koje je istaknulo rizik, lista provjere za propisivače te farmakološka i in vitro ispitivanja afiniteta lijeka prema podklasi receptora 5-HT. Iako neke od predloženih mjera mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s postojećom fibrozom, relevantnih konkomitantnih lijekova i povećanog rizika, Povjerenstvo je istaknulo da nisu dostatne da bi pojedini bolesnici izbjegli fibrozu i ergotizam tijekom liječenja.

Ukupno gledano, CHMP je smatrao da nijedna situacija ne može opravdati izlaganje bolesnika riziku od fibroze i ergotizma uzimajući u obzir vrlo ograničene podatke o djelotvornosti.

Omjer dobrobiti i rizika

Povjerenstvo je zaključilo da omjer dobrobiti i rizika lijekova koji sadržavaju dihidroergokriptin nije sukladan članku 116. Direktive 2001/83/EZ za simptomatsko liječenje kroničnog, patološkog,

kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije) i za pomoćno liječenje Raynaudova sindroma.

Temelji za izmjenu/suspenziju uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

S obzirom na navedeno

- Povjerenstvo je uzelo u obzir postupak u skladu s člankom 31 Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže derivate ergota u dotičnim indikacijama.
- Povjerenstvo je uzelo u obzir ukupne podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja i ishod vijećanja znanstvene savjetodavne skupine.
- Povjerenstvo je smatralo da se moguća uzročna povezanost između fibrotičkih reakcija ili ergotizma i dihidroergokriptina/kofeina ne može isključiti. Dostupni podaci zapravo ukazuju na takvu uzročnu povezanost. Naznačena je ozbiljnost takvih štetnih događaja i njihov mogući smrtni ishod.
- Povjerenstvo smatra da su dokazi značajne kliničke djelotvornosti dihidroergokriptina/kofeina u trenutno procijenjenim indikacijama vrlo ograničeni i da je stoga moguća dobrobit za bolesnike u ovim indikacijama nadmašena prethodno navedenim rizikom.
- Povjerenstvo je smatralo da omjer dobrobiti i rizika lijekova koji sadrže dihidroergokriptin/kofein:
 - Nije povoljan za simptomatsko liječenje kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije).
 - Nije povoljan za pomoćno liječenje Raynaudova sindroma.

Stoga u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ CHMP preporučuje:

- Izmjenu odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže dihidroergokriptin/kofein koji su navedeni u Prilogu I. kako bi se izbrisale u nastavku navedene indikacije iz Informacija o lijeku (specifične riječi mogu varirati od lijeka do lijeka i od zemlje do zemlje) kao i bilo koje relevantne reference za ove indikacije u Informacijama o lijeku kada postoje druge terapijske indikacije odobrene kao dio njihova odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
 - Simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog poremećaja i neurosenzornog poremećaja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)
 - Pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma.
- Suspenzija odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže dihidroergokriptin/kofein navedenih u Prilogu I. u slučaju da nisu odobrene nikakve dodatne indikacije kao dio njihovog odobrenja za stavljanje u promet. Kako bi se ukinula suspenzija nositelji odobrenja moraju identificirati specifičnu populaciju bolesnika za koje dobrobiti premašuju rizik.