

Dodatak II

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

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijekova koji sadrže nicergolin (vidjeti Dodatak I)

Dana 18. siječnja 2012. godine, Francuska je pokrenula postupak upućivanja sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ za sljedeće lijekove koji sadrže derivate ergota: dihidroergokriptin/kafein, dihidroergokristin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin i nicergolin. Nakon nacionalnog farmakovigilancijskog pregleda provedenog 2011. godine, nove spontane prijave zabilježene za pojedine prethodno navedene lijekove identificirale su teške slučajeve fibroze i ergotizma, te je Francuska smatrala da ovo sigurnosno pitanje nije nadmašeno ograničenim dokazom djelotvornosti. Stoga je zatraženo od CHMP-a da donese svoje mišljenje trebaju li se odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže derivate ergota zadržati, izmijeniti, suspendirati ili ukinuti s obzirom na niže navedene indikacije:

- simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)
- pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije u slučaju simptomatske bolesti perifernih arterija (PAOD stadij II)
- pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma
- pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnoga polja za koje se pretpostavlja da su vaskularnog porijekla
- akutne retinopatije vaskularnog porijekla
- profilaksa migrenske glavobolje
- ortostatska hipotenzija
- simptomatsko liječenje venske limfne insuficijencije

Nicergolin je polusintetički derivat ergolina za koji se čini da djeluje: (i.) kao antagonist α_1 -adrenoceptora, koji potiče vazodilataciju i povećava protok arterijske krvi; (ii.) povećava funkciju kolinergijskih i katekolaminergijskih neurotransmitora; (iii.) sprječava agregaciju trombocita; (iv.) potiče metaboličku aktivnost, što rezultira povećanom iskoristivošću kisika i glukoze; i (v.) ima neurotrofna i antioksidantna svojstva.

Od odobrenih indikacija za lijekove koji sadrže nicergolin, sljedeće su indikacije predmetom ovog postupka upućivanja i odobrene su od barem jedne države (točna formulacija indikacije može varirati od proizvoda do proizvoda):

- simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)
- pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije u slučaju simptomatske bolesti perifernih arterija (PAOD stadij II)
- pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma
- pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnoga polja za koje se pretpostavlja da su vaskularnog porijekla
- akutne retinopatije vaskularnog porijekla
- profilaksa migrenske glavobolje

Demencija i s demencijom povezane indikacije isključene su iz predmeta postupka upućivanja.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet (nositelji odobrenja) dostavili su sve dostupne podatke o djelotvornosti iz kliničkih istraživanja i opservacijskih ispitivanja, uključujući i podatke koji su postali dostupni od trenutka izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Nositelji odobrenja dostavili su, također, i svoje vlastite preglede i kritičke sažetke svih spontanijih prijava fibrotičkih reakcija (srčanih s ili bez pulmonalne arterijske hipertenzije, pulmonalnih, pleuralnih, peritonealnih, retroperitonealnih, itd.) i ergotizma povezanih sa njihovim lijekovima koji sadrže derivat ergota. Ako je bilo moguće dostavljen je pregled svih drugih dostupnih podataka (odnosno bibliografskih podataka, predkliničkih podataka, i ostalih podataka uključujući epidemiološka ispitivanja), koji su relevantni za ocjenu rizika fibroze.

CHMP je razmotrio ukupnost dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti nicergolina.

Klinička djelotvornost

Vezano uz pitanje djelotvornosti za indikaciju „*simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)*“, podaci o djelotvornosti dostavljeni su uglavnom iz publikacija ispitivanja provedenih u bolesnika s demencijom (Alzheimerovom bolesti, multiinfarktnom demencijom, vaskularnom demencijom, Parkinsonovom bolesti, itd.), dok je demencija isključena iz predmeta ovog postupka upućivanja.

Načelno, dizajni ispitivanja bili su primjereni (randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana), dijagnoze su postavljene sukladno kriterijima klasifikacije u trenutku ispitivanja, skale primarne djelotvornosti definirane su a priori (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Rezultati pokazuju statistički značajnu razliku između nicergolina i placeba u korist nicergolina.

Nositelji odobrenja smatraju da je najsloženiji pregled djelotvornosti nicergolina proveden u meta analizi provedenoj 2008. godine od strane Winblad et al. Doduše, ova je publikacija opisala meta analizu u 13 dvostruko slijepih, placebom kontroliranih, randomiziranih ispitivanja provedenih 2001. godine od strane Cochrane Collaboration. Ovaj Cochraneov pregled djelotvornosti nicergolina proveden je u bolesnika s blagom do umjerenom demencijom, te se stoga nalazi izvan predmeta postupka.

CHMP je napomenuo da niti jedno ispitivanje nije dizajnirano tako da obuhvati predmetnu specifičnu indikaciju (*simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)*), te da su podaci još više nepouzdati uslijed pristranosti publikacija i izmjena u razumijevanju ispravnih kriterija za trenutne dijagnoze.

Nadalje, nositelj odobrenja dostavio je u prilog djelotvornosti nicergolina za specifičnu indikaciju „*simptomatsko liječenje blagog kognitivnog oštećenja vaskularnog porijekla u starijih osoba*“ informaciju o šest kliničkih komparativnih ispitivanja senilne cerebralne insuficijencije i kratak opis nekomparativnog ispitivanja te tri opservacijska ispitivanja. Mišljenje je CHMP-a da ukupno gledajući na temelju ovih podataka postoji određen dokaz pozitivnog djelovanja nicergolina na kogniciju i ponašanje bolesnika sa senilnom cerebralnom insuficijencijom različitih porijekla. No, klinička relevantnost nije poznata. Uzimajući u obzir ograničene informacije, koje su prezentirane iz ovih ispitivanja (dostavljeni su samo sažetci ovih ispitivanja), kao i nejasan kriterij uključivanja/isključivanja i primijenjene statističke analize nisu mogli biti doneseni zaključci na temelju dostavljenih podataka.

CHMP smatra da se, kao rezultat istog, iz dostavljenih podataka ne može donijeti nikakav zaključak o djelotvornosti nicergolina kao „*simptomatskog liječenja kroničnog patološkog kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)*“.

Nadalje, znanstvena savjetodavna grupa (SAG) sazvana je u prosincu 2012. godine na zahtjev CHMP-a, tijekom koje su stručnjaci raspravljali, na temelju svojeg kliničkog iskustva, igra li ova tvar značajnu ulogu u simptomatskom liječenju kroničnog patološkog kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije). Grupa je naglasila da se dodijeljena indikacija više ne koristi u kliničkoj praksi, te da sa kliničkog stajališta u sadašnjosti nema dokaza za postojanje terapijske potrebe za ovom djelatnom tvari u liječenju kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba.

Podaci nisu dostavljeni za indikaciju „*pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije u slučaju simptomatske bolesti perifernih arterija (PAOD stadij II)*“, te slijedom toga CHMP smatra ovu indikaciju nepodržanom.

Za indikaciju „*pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma*“, dostavljena ispitivanja nisu uistinu ocijenila nicergolin u bolesnika s ovom specifičnom indikacijom, već su provedena u bolesnika s perifernom arteriopatijom. Populacija je bila stara i patila je od intermitentne klaudikacije. Ovo ne prikazuje uistinu indikaciju koju podupire nositelj odobrenja. No, CHMP je razmatrao mogu li se pojedina ispitivanja iskoristiti u prilog indikacije „*pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije u slučaju simptomatske bolesti perifernih arterija (PAOD stadij II)*“. Dostavljena ispitivanja ocijenila su nicergolin za oralnu i parenteralnu uporabu i imala su završne točke heterogene djelotvornosti poput: osjetljivost na hladnoću, periferni protok krvi, prehodani put, bol, kvaliteta života. Većina ispitivanja, koja je postala dostupna nakon izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, bila je vrlo stara i slabe metodološke kvalitete, te ponajprije nisu bila randomizirana i obuhvaćala su mali broj bolesnika. Rezultat toga je upitnost pouzdanosti i kliničke relevantnosti ispitivanja. Stoga, mišljenje je CHMP-a da

ovi značajni metodološki nedostaci isključuju bilo kakav zaključak o djelotvornosti nicergolina (oralnog ili parenteralnog) za Raynaudov sindrom, te šire gledano za poremećaje periferne cirkulacije.

Za indikacije „pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnoga polja za koje se pretpostavlja da su vaskularnog porijekla“ i „akutne retinopatije vaskularnog porijekla“, CHMP je napomenuo da su pozitivni klinički rezultati (posebice u vezi s progresijom oštine vida) opisani uglavnom u jednom otvorenom dugoročnom ispitivanju u kontekstu ambulantne oftalmološke prakse, koje je obuhvatilo 213 bolesnika s heterogenim patologijama (primjerice degeneracije rožnice, upalnim bolestima rožnice i optičkog živca, okluzijama venskih i arterijskih krvnih žila, glaukomom, itd.) (Hasslinger, 1986.). Poboljšanja oštine vida prijavljena su u Ganescu ispitivanju (46 bolesnika s različitim očnim stanjima), no ovo ispitivanje nije bilo komparativno. Stoga, usprkos pozitivnim zaključcima autora u vezi s progresijom oštine vida u slučaju liječenja nicergolinom, CHMP smatra da se, u odsutnosti usporedbe s placebo kontrolom grupom, ne mogu donijeti pouzdani zaključci za ove kliničke rezultate, koji se odnose na heterogene podatke na temelju malih serija bolesnika s različitim očnim stanjima. Zaključno, mišljenje je CHMP-a da nekoliko ispitivanja sadrži pozitivne nalaze u testiranoj populaciji, no uzimajući u obzir neprimjerenu metodologiju, upitna je pouzdanost i klinička relevantnost rezultata. Stoga, niti jedno se ispitivanje ne može smatrati uvjerljivim za potkrjepljivanje dokaza djelotvornosti u indikacijama koje su ocjenjivane.

Za indikaciju „profilaksa migrenske glavobolje“, dostupni podaci o migrenskoj glavobolji potječu iz otvorenih (tzv. *open label*) ispitivanja provedenih na malom broju bolesnika (40 i 70 bolesnika). Ocijenjeno je četrdeset (40) bolesnika s migrenom u otvorenom kliničkom ispitivanju, koje je postalo dostupno nakon izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Prusinski, *Wiad.Lek*, 1984.). Većina njih je prethodno liječena lijekovima protiv migrene, poput dihidroergotamina, pizotifena i propranolola s nezadovoljavajućim učincima. Prilikom uvrštavanja u ispitivanje, bolesnici su patili od 1-3 napadaja tjedno. Bolesnici su primili 10 mg nicergolina tri puta dnevno tijekom prvih 10 dana nakon čega je slijedilo 5 mg tri puta dnevno tijekom 3-5 tjedana. Potpuno ublažavanje napadaja migrene postignuto je u 45% bolesnika, dok je smanjenje napadaja migrene za najmanje 50% nastupilo u 18% bolesnika. Nicergolin primijenjen je također u 17 bolesnika s migrenama za prevenciju napadaja (Prusinski, *Wiad.Lek*, 1984.). U 8 slučajeva postignuta je potpuna remisija, a u 3 slučaja značajno je smanjena učestalost i intenzitet napadaja. U 6 slučajeva liječenje je bilo neučinkovito. CHMP smatra ove podatke nedostatnima za donošenje zaključka o blagotvornom djelovanju nicergolina na profilaksu migrenske glavobolje.

Nadalje, znanstvena savjetodavna grupa (SAG) sazvana je u prosincu 2012. godine na zahtjev CHMP-a, tijekom koje su stručnjaci, na temelju svojeg kliničkog iskustva, raspravljali igra li ova tvar značajnu ulogu u profilaksi migrenske glavobolje. Na temelju kliničkog iskustva grupa smatra da ne postoji posebna populacija koja bi imala koristi od liječenja s ovom djelatnom tvari u profilaksi migrenske glavobolje. Stoga, mišljenje je grupe da ne postoji jasno definirana populacija, koja nezadovoljavajuće odgovara na standardno liječenje profilakse migrene, kada postoji terapijska potreba za ovom tvari kao alternativno liječenje / posljednja opcija.

Klinička sigurnost

Prepoznata je sposobnost derivata ergota za induciranje fibroze, a posebice fibroze srčanog zališka. U literaturi je dostupan opsežan opis odnosa između fibroze i aktivacije serotoninergijskog receptora, posebice 5-HT_{2B} receptora, derivatima ergota. Agonizam 5-HT_{2B} receptora inducira proliferativan odgovor i mitogenost stanica, koju ispoljava ovaj receptor, što rezultira fibrogenezom. Ukupno gledano, varirajući afinitet serotonininskih receptora s različitim derivatima ergota i terapijskim dozama koje se koriste, može objasniti razlike uočene u prijavljenim stopama za fibrotičke reakcije. Stoga, čak i ako je farmakološki vrlo plauzibilno da derivati ergota, koji djeluju kao agonisti 5-HT_{2B} receptora, mogu inducirati „serotonergijsku“ bolest zališka sličnu onoj koju induciraju karcinoidni tumori ili fibrotičke lezije drugih tkiva, treba upamtiti da pojedini derivati ergota nisu agonisti 5-HT_{2B} receptora. Stoga, se ne mogu isključiti drugi mehanizmi koji induciraju fibrozu, što nagovještava kauzalnu vezu između fibroze i agonizma 5-HT_{2A} i 5-HT_{1B} receptora, te također plauzibilan učinak na serotoniniski prijenosnik.

Prijavljeno je ukupno 30 slučajeva povezanih s fibrotičkim događajima. Glavna lokalizacija fibroze je preferencijalno pulmonalno područje, kao i retroperitonealno i srčano područje.

Iz analize isključena su četiri slučaja fibrotičkih događaja. U pet slučajeva prijavljeno je nedostatno informacija, što isključuje smislenu ocjenu.

U slučaju preostalog 21 slučaja nije se mogla isključiti veza između nicergolina i fibrotičkog događaja ili potencijalnog fibrotičkog događaja. U ovim slučajevima, događaj je nastupio 5 mjeseci do 30 godina nakon liječenja nicergolinom te u bolesnika od 59 do 90 godina starosti. Ako su dokumentirani, odgovori su nastupili pri preporučenim dnevnim dozama.

Vezano uz slučajeve pulmonalnih reakcija, rastući broj slučajeva i poboljšanje uočen nakon prekida uzimanja nicergolina u 10 slučajeva bez čimbenika zabune ide u prilog kauzalnoj ulozi nicergolina, posebice u 5 slučajeva, u kojima je poboljšanje potvrđeno radiografijom ili skenerom. Poboljšanje, ako je dokumentirano, uočeno je između 3 i 10 mjeseci nakon prekida uzimanja nicergolina, bez liječenja kortikoidima u četiri slučaja.

Vezano uz peritonelane i srčane fibroze, mišljenje je CHMP-a da se ne može isključiti kauzalna uloga nicergolina. CHMP je napomenuo da se može posumnjati u premalo prijava nuspojava s obzirom da:

- se nuspojave s tvari stavljenom u promet za dugoročno uzimanje načelno rjeđe prijavljuju,
- je fibroza također spor i neprimjetan odgovor koji nastupa nakon dugog razdoblja liječenja i s kasnom dijagnozom.

Zaključno, s obzirom da se slučajevi prijavljeni za reakciju teško rano dijagnosticiraju (kasni simptomi) i vjerojatno su premalo prijavljivani, uporaba lijeka u odobrenjima, uz plauzibilan farmakološki profil, nicergolin se smatra povezanim s rizikom od fibrotičke reakcije. Nadalje s obzirom da je fibroza ozbiljna reakcija opasna po život, uočena nakon dugotrajnog liječenja nicergolinom (liječnik koji se koristi za indikacije koje zahtijevaju dugotrajno liječenje), ovo ima učinak na profil omjera koristi i rizika lijekova. Nadalje, posljednji slučajevi su identificirani tijekom francuskog istraživanja provedenog 2011. godine, i pokazuju da mjere za smanjivanje rizika, koje su trenutno na snazi, nisu dostatne kako bi se spriječio razvoj fibrotičkih reakcija.

Vezano uz ergotizam, ne postoje slučajevi identificirani u sigurnosnoj bazi nositelja odobrenja kojima se prijavljuje preferirani pojam ergotizma povezan s nicergolinom. Bez obzira, nositelj odobrenja dostavio je analizu u vezi sa svim spontanijama prijavama za posljednjih 40 godina (n=390, uključujući 205 medicinski potvrđena slučaja). Utvrđeno je da devedeset (90) slučajeva sadrži uvjete koji su potencijalno indikativni za simptome ili ergotizam, poput paraestezije, formikacije, trnaka, intestinalne/cerebrovaskularne/periferalne ishemije / ishemije jezika, angine pektoris, koronaropatije, torakalne boli, mučnine, povraćanja, proljeva, abdominalne boli, osjećaja hladnoće, tromboze, moždanog udara, gangrene, nekroze, vazokonstrikcije/vazospazma, cijanoze, mijalgije, mišićnih grčeva, boli u ekstremitetima, vrtoglavice, hipoestezije, tuposti, glavobolje, konfuzije, halucinacija. Stoga, mišljenje je CHMP-a da se ne može isključiti mogućnost da oni u stvari odgovaraju razvoju ergotizma.

CHMP razmotrio je prijedlog nositelja odobrenja za mjere za smanjivanje rizika: uključivanje informacija povezanih s fibrozom i ergotizmom u dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka. No, odredbe informacija o ovim događajima nisu dostatne da bi se izbjeglo da pojedini bolesnici razviju fibrozu i ergotizam tijekom liječenja.

Načelno, mišljenje je CHMP-a da niti jedna situacija ne može opravdati izlaganje bolesnika riziku od fibroze i ergotizma uzimajući u obzir vrlo ograničene podatke o djelotvornosti.

Omjer koristi i rizika

Povjerenstvo je zaključilo da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže nicergolin nije povoljan sukladno članku 116. Direktive 2001/83/EC za simptomatsko liječenje kroničnog kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije), za pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije u slučaju simptomatske bolesti perifernih arterija (PAOD stadij II), za pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma, za pomoćno liječenje smanjivanja oštine vida i poremećaja vidnoga polja vjerojatno vaskularnog porijekla, za akutne retinopatije vaskularnog porijekla i za profilaksu migrenske glavobolje.

Razlozi za suspenziju / varijaciju uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- Povjerenstvo je razmotrilo postupak sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EC za lijekove koji sadrže derivate ergota.

- Povjerenstvo je razmotrilo sve dostavljene podatke koje su dostavili nositelji odobrenja i zaključak znanstvene savjetodavne grupe.
- Povjerenstvo smatra da se ne mogu isključiti potencijalne kauzalne poveznice između fibrotičkih reakcija ili ergotizma i nicergolina. Dostupni su podaci u stvari indikativni za takav kauzalni odnos. Naglašena je ozbiljnost ovakvih nuspojava i njihov mogući smrtonosni ishod.
- Povjerenstvo je mišljenja da su dokazi klinički značajne djelotvornosti nicergolina za trenutno ocjenjene indikacije vrlo ograničeni, te stoga identificirani rizici nadmašuju potencijalne koristi za bolesnike u ovim indikacijama.
- Povjerenstvo smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže nicergolin:
 - nije povoljan za simptomatski liječenje kroničnog kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije).
 - nije povoljan za pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije u slučaju simptomatske bolesti perifernih arterija (PAOD stadij II).
 - nije povoljan za pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma.
 - nije povoljan za pomoćno liječenje smanjivanja oštine vida i poremećaja vidnoga polja vjerojatno vaskularnog porijekla.
 - nije povoljan za akutne retinopatije vaskularnog porijekla.
 - nije povoljan za profilaksu migrenske glavobolje.

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

- izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže nicergolin navedenih u Dodatku I kako bi se obrisale niže navedene indikacije (specifična formulacija indikacija može varirati od proizvoda do proizvoda i od države do države) kao i bilo koja relevantna referenca na ove indikacije, ako postoje druge terapijske indikacije odobrene kao dio njihovog odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
 - simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije).
 - pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije u slučaju simptomatske bolesti perifernih arterija (PAOD stadij II).
 - pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma.
 - pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnoga polja za koje se pretpostavlja da su vaskularnog porijekla.
 - akutne retinopatije vaskularnog porijekla.
 - profilaksa migrenske glavobolje.
- Suspenzija odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže nicergolin, a koji su navedeni u Dodatku I u slučaju da ne postoje druge indikacije, odobrava se kao dio odobrenja za stavljanje ovih lijekova u promet. Da bi se ukinula suspenzija, nositelji odobrenja moraju identificirati određenu populaciju bolesnika, za koju koristi nadmašuju rizik.