

II. melléklet

A tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyekben foglalt feltételek módosításának vagy szükség esetén az engedélyek felfüggesztésének indoklása az egyes gyógyszerkészítmények esetében jóváhagyott javallatok figyelembevételével

Tudományos következtetések

A dihidroergokrisztint tartalmazó gyógyszerkészítmények tudományos értékelésének átfogó összegzése (lásd I. melléklet)

2012. január 18-án Franciaország betérjesztést nyújtott be a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében a következő ergot származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények esetében: dihidroergokriptin/koffein, dihidroergokrisztin, dihidroergotamin, dihidroergotoxin és nicergolin. A 2011-ben végzett nemzeti farmakovigilancia vizsgálatot követően az említett termékek közül néhány esetében bejelentett új spontán értesítésekben súlyos fibrózis és ergotizmus eseteket azonosítottak, és Franciaország úgy vélte, hogy ezt a biztonsági hátrányt a hatékonyságot igazoló korlátozott bizonyítékok nem haladják meg. A CHMP-nek arról kellett véleményt alkotnia, hogy az ergot származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyei megtartandók, módosítandók, felfüggesztendők vagy visszavonandók az alábbiakban leírt javallatokkal kapcsolatban:

- A krónikus patológiás kognitív és neuroszensorális károsodás szimptomatikus kezelése időseknél (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat)
- Az időszakos sántítás (klaudikáció intermittens) kiegészítő kezelése szimptomatikus perifériás artériás okkluzív betegség (PAOD II. stádium) esetén
- A Raynaud szindróma kiegészítő kezelése
- A vélhetően érrendszeri eredetű látásélesség csökkenés és látómező-zavarok kiegészítő kezelése
- Érrendszeri eredetű akut retinopátiák
- A migrénes fejfájás profilaxisa
- Ortosztatikus hipotónia
- A vénás és nyirok elégtelenség tüneti kezelése

A dihidroergokrisztin az α -adrenoreceptorok részleges agonistája, amely csökkenti a szimpatikus központok tevékenységét, és az emelkedett vénás érfal-tónussal járó perifériás adrenolitikus hatásért felelős. Ezenkívül farmakológiai hatást fejt ki a szerotoninerg és dopaminerg receptorokra, ami érdekes hatást gyakorol az agyi anyagcserére. Raubazinnal kombinálva kapható, amely adrenolitikus és szimpatolitikus szer, és gátolja a szimpatikus központokat. Csökkenti a vérnyomást, és fokozza a perifériás véráramlást. Hatásai főként az α 1-blokkoló tulajdonságainak köszönhetők. Európában a dihidroergokrisztin etofillinnal kombinálva is kapható.

A dihidroergokrisztint tartalmazó gyógyszerkészítmények jóváhagyott javallatai közül azok, amelyek ezen betérjesztési eljárás tárgyát képezik, és amelyeket legalább egy tagállamban jóváhagytak a következők (a javallat pontos megfogalmazása termékenként változhat):

- A krónikus patológiás kognitív és neuroszensorális károsodás szimptomatikus kezelése időseknél (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat)
- A vélhetően érrendszeri eredetű látásélesség csökkenés és látómező-zavarok kiegészítő kezelése
- Érrendszeri eredetű akut retinopátiák

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a klinikai vizsgálatokban és megfigyeléses vizsgálatokban kapott összes rendelkezésre álló adatot benyújtotta, beleértve azokat is, amelyek a kezdeti forgalomba hozatali engedély megadása óta váltak elérhetővé. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai az ergot származékokat tartalmazó termékekkel bejelentett súlyos fibrózis (pulmonáris artériás hipertóniával társuló kardiális fibrózis, pulmonáris, pleurális, peritoneális, retroperitoneális fibrózis stb.) és ergotizmus eseteket spontán értesítések áttekintését és kritikai összefoglalását is benyújtották. Ahol lehetséges volt, a fibrózis kockázatának értékelésében fontosnak bizonyuló többi rendelkezésre álló adat áttekintését is benyújtották (vagyis a szakirodalomból, preklinikai vizsgálatokból és egyéb klinikai vizsgálatokból származó adatok, ideértve az epidemiológiai vizsgálatokat is).

A CHMP a dihidroergokrisztin biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos összes rendelkezésre álló adatot mérlegelte.

Klinikai hatékonyság

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai 27 szakirodalmi hivatkozást nyújtottak be a dihidroergokrisztinnek a következő javallatban kifejtett hatékonyságának alátámasztására: „A krónikus patológiás kognitív és neuroszensorális károsodás szimptomatikus kezelése időseknél (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat)”. Ezek közül 18 placebóval kontrollált vizsgálatra, 2 hatóanyaggal kontrollált vizsgálatra, illetve 7 nyílt vizsgálatra vonatkozott.

A 6 randomizált, kettős-vak, placebóval kontrollált vizsgálat közül a CHMP 5-öt nem tekintett fontosnak, mivel a diagnózis meghatározását nem standardizálták, egyetlen hatékonysági kritériumot sem választottak ki a többdimenziós értékelésből, a csoportok beteglétszáma alacsony volt (47-65 között), és a kezelés időtartama is rövid volt (2-3 hónap). Az eredmények heterogének, következtetlenségűek voltak. A CHMP azon az állásponton volt, hogy az említett vizsgálatok alapján nem vonhatók le következtetések a hatékonyságra vonatkozóan. A legújabb vizsgálat (Vellas 1998 - nem került közlésre), amely a forgalomba hozatali engedély megadása után vált elérhetővé, a diagnózis standardizált meghatározását alkalmazza (a betegeknek mérsékelt memóriahiány volt jelen, a „Mini-Mental State Examination” vizsgálat (MMSE) kapott pontszám > 25, a napi tevékenységekkel kapcsolatos nehézségeket értékelő, a beteg által kitöltött Mac Nair és Kahn kérdőívvel kapott összpontszám > 38, illetve < 70 között mozog) és az elsődleges hatékonysági kritériumot előre meghatározták (a beteg által kitöltött Mac Nair és Kahn kérdőív, illetve a Gröber és Buschke vizsgálat). Ennek ellenére, ebben a módszertani szempontból megfelelő minőségi standardot alkalmazó vizsgálatban nem találtak jelentős különbséget a dihidroergokrisztin + raubazin kombinációval és a placebóval kezelt csoportok között.

Három placebóval kontrollált vizsgálatot végeztek, amelyekben a vizsgálati populációt 200-240 beteg képezte. Az említett 3 vizsgálat közül a Lazzaroni és mtsai, illetve az Aranda és mtsai által közzétett közlemények a készítmény placebóval szembeni szuperioritását mutatták ki, míg a Vellas és mtsai által végzett vizsgálatban a placebóhoz hasonló hatékonyságot jeleztek.

Hugonot és mtsai 2 további vizsgálatot végeztek, amelyekben 114-127 beteg vett részt; mindkettő a készítmény placebóval szembeni szuperioritást mutatta ki. Hat értékelhető vizsgálatban, amelyben kevesebb mint 100 beteg vett részt, hasonló eredményeket kaptak.

Bár egyetértés létezik arra vonatkozóan, hogy a jelenleg és a múltban használt orvosi terminológia nem egyezik meg, és hogy az adatokat ezt szem előtt tartva kell értékelni, a demencia klinikai tünetei a különböző patofiziológiai folyamatoknak tulajdoníthatók, amely megnehezíti az adatok összesítését és összehasonlítását, különösen abban az esetben, ha az egyes vizsgálatok némileg eltérő beválasztási kritériumokat használtak.

Az összes benyújtott adat áttekintésére és mérlegelésére sor került, és bár úgy értelmezhető, hogy a „*krónikus kognitív károsodás kezelése időseknél*” esetében a dihidroergokrisztin alacsony hatékonyságára utalnak, a hatékonyság nem tekinthető megfelelő mértékben igazoltnak, nevezetesen a nagyobb vizsgálatokban kapott adatok közötti következtetlenségek miatt.

A CHMP kérésére 2012 decemberében egy tudományos tanácsadó csoportot hoztak létre, amelyben a szakértők - klinikai tapasztalatuk alapján - megbeszélték, hogy a készítmény szerepet játszik az időseknél krónikus patológikus kognitív és neuroszenzoriális károsodás esetén alkalmazott szimptomatikus kezelésben (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat). A csoport rámutatott arra, hogy a javasolt indikációt nem használták többen a klinikai gyakorlatban, és a klinikai nézőpont szerint jelenleg nem léteznek arra utaló bizonyítékok, hogy a hatóanyagra terápiás szempontból szükség van a kognitív és neuroszenzoriális károsodás kezelésében időseknél.

„*A vélhetően érrendszeri eredetű látásélesség csökkenés és látómező-zavarok kiegészítő kezelése*” és „*az érrendszeri eredetű akut retinopátiák*” javallatok esetében néhány, a dihidroergokrisztin tópiikus dózisainak hatásait jelző, benyújtott preklinikai eredményt a CHMP elégtelennek találta a dihidroergokrisztinnak az intraokuláris nyomás csökkentésére vagy egyéb vélhetően érrendszeri eredetű szembetegség kezelésére alkalmas szerként történő alkalmazásának alátámasztására. Ezenkívül hangsúlyozták, hogy a dihidroergokrisztin helyi alkalmazása nem tartozik ezen eljárás tárgykörébe. A CHMP megjegyezte a forgalomba hozatali engedély jogosultjai egyikének álláspontját is, miszerint a rendelkezésre álló adatok korlátozása miatt a szemmel kapcsolatos javallat nem tartható fenn.

Klinikai biztonságosság

Az ergot származékokról ismert, hogy képesek fibrózist, különösen szívbillentyű fibrózist okozni. A fibrózis és a szerotininerg receptor aktiváció közötti összefüggést, különösen az 5-HT_{2B} receptorok ergot származékok általi aktivációját a szakirodalom részletesen leírja. Az 5-HT_{2B} receptorokkal szembeni agonizmus a szóban forgó receptort expresszáló sejtek proliferatív és mitogén választ idézi elő, ami fibrogenézishez vezet. A szerotininerg receptorok különböző ergot származékokkal szembeni eltérő szintű affinitása és a használt terápiás dózisok megmagyarázhatják a fibrotikus reakciók bejelentési rátájában megfigyelt különbségeket. Ezért, még abban az esetben is, ha farmakológiai

nagyon valószínű, hogy az 5-HT_{2B} receptor agonistaként ható ergot származékok "szerotonerg" billentyűbetegséget okozhatnak, amely hasonló a karcinoid tumorok vagy egyéb szövetek fibrotikus léziói által okozott betegséghez, nem szabad elfelejteni, hogy néhány ergot származék nem 5-HT_{2B} receptor agonista. Ezért egyéb, fibrózist előidéző mechanizmusok nem zárhatók ki, ami arra utal, hogy a fibrózis és az 5-HT_{2A}, illetve az 5-HT_{1B} receptorok között ok-okozati összefüggés, valamint a szerotonin transzporterre gyakorolt hatás valószínűleg létezik.

A jelentett fibrózis esetekből (n=12) származó adatok arra utalnak, hogy a dihidroergokrisztin fibrotikus reakciókat okozhat, amelyek főként a tüdő területén nyilvánulnak meg, figyelembe véve, hogy a készítmény alkalmazásának megszakítása után néhány beteg javulást mutatott. Az is gyanítható, hogy a létezőnél kevesebb esetet jelentenek, mivel a készítmény már régóta forgalomban van, és a fibrózis már szerepel a termék tájékoztatóban felsorolt mellékhatások között.

Még akkor is, ha néhány esetben egyidejűleg zavarónak tekinthető kezelést (amiről ismert, hogy fibrotikus reakcióhoz vezethet) alkalmaztak, a megfigyelt fibrotikus reakciók és a dihidroergokrisztinnel történő kezelés közötti összefüggés nem zárható ki. Hangsúlyozni kell, hogy a fibrotikus plakk kiterjedésének hosszú idővel a dihidroergokrisztin megszakítása után történő csökkenéséről, a dihidroergokrisztin kezelés megszakítása után javulásról és újbóli pozitív alkalmazásról (amikor a készítmény újbóli alkalmazása esetén a tünetek újra előfordulnak) számoltak be. Ez a fibrózis és a dihidroergokrisztin közötti ok-okozati összefüggésre utal.

Ezenkívül, a szakirodalom egy retroperitoneális fibrózis esetről számolt be (a fibrotikus plakkal kapcsolatban), és az egy évvel a dihidroergokrisztin kezelés megszakítása után végzett képalkotó vizsgálat a fibrotikus plakk számottevő csökkenését tárta fel, amelyről a CHMP úgy vélte, hogy ez megerősíti a megfigyelt retroperitoneális fibrózis és a dihidroergokrisztin közötti ok-okozati összefüggést.

Az említett adatok és a farmakológiai valószínűség alapján a dihidroergokrisztin vélhetően összefügg a fibrotikus reakciókkal. Ezen túlmenően hangsúlyozni kell az említett mellékhatások súlyosságát, lehetséges halálos kimenetelüket, valamint a jóváhagyott javallatoknak megfelelő, hosszú távú alkalmazás esetén a fibrotikus betegség kialakulásának fokozott kockázatát.

Ezenkívül a jelentett esetek alapján nem zárható ki, hogy a dihidroergokrisztin vazokonstrikciót okozhat.

A CHMP mérlegelte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a kockázatminimalizálási intézkedésekre vonatkozóan benyújtott javaslatokat. Ezek közé tartoznak bizonyos esetekben a kezelés időtartamának korlátozása, a készítmény ellenjavallása olyan betegeknek, akiknél a fibrózis már korábban is létezett vagy egyéb gyógyszerekkel összefüggésben fordult elő, egy egészségügyi szakembereknek szánt közlemény kiadása a kockázatra vonatkozóan, egy ellenőrző lista összeállítása a felíró orvosok számára, valamint a készítménynek az 5-HT alosztályhoz tartozó receptorokkal szembeni affinitására vonatkozó farmakológiai in vitro vizsgálat.

Bár néhány javasolt intézkedés alkalmas azon betegek azonosítására, akik már fibrózisban szenvednek, akiknél egyidejűleg egyéb gyógyszerkezelést is alkalmaznak, illetve akiknél a kockázat magasabb, a Bizottság kiemelte, hogy ezek nem elegendők annak elkerülésére, hogy néhány betegnél fibrózis és ergotizmus alakuljon ki a kezelés ideje alatt.

Összességében a CHMP azon a véleményen volt, hogy nem léteznek olyan helyzetek, amelyek indokoltá tennék, hogy a beteget a fibrózis és az ergotizmus kockázatának tegyék ki, figyelembe véve a hatékonyságra vonatkozó adatok nagyon korlátozott mennyiségét.

Előny-kockázat profil

A Bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a dihidroergokrisztint tartalmazó készítmények előny-kockázati profilja nem kedvező a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében az időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoriális károsodás tüneti kezelésében (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat), a vélhetően érrendszeri eredetű látásélesség csökkenés és látómező-zavarok kiegészítő kezelésében, valamint az érrendszeri eredetű akut retinopátiák esetén.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A Bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében az ergot származékokat tartalmazó intravénás gyógyszerkészítményekre vonatkozóan indított eljárást.
- A Bizottság mérlegelte a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által összesen benyújtott adatot és a tudományos tanácsadó csoport eredményeit.
- A Bizottság úgy vélte, hogy a fibrotikus reakciók vagy ergotizmus és a dihidroergokrisztin közötti lehetséges ok-okozati összefüggés nem zárható ki. A rendelkezésre álló adatok éppen ilyen összefüggésre utalnak. Hangsúlyozni kell a mellékhatások súlyosságát és azok lehetséges halálos kimenetelét.
- A Bizottság azon az állásponton van, hogy a dihidroergokrisztinnek a jelenleg vizsgált javallatai esetén mutatott klinikailag jelentős hatékonyságára utaló bizonyítékok rendkívül korlátozottak, ezért az említett javallatok esetén a fentiekben azonosított kockázatok meghaladják a betegek szempontjából a lehetséges előnyöket.
- A Bizottság úgy vélte, hogy a dihidroergokrisztint tartalmazó készítmények előny-kockázati profilja:
 - Nem kedvező a krónikus patológiás kognitív és neuroszensorális károsodás időseknél történő tüneti kezelése esetén (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat).
 - Nem kedvező a vélhetően érrendszeri eredetű látásélesség csökkenés és látómező-zavarok kiegészítő kezelése esetén.
 - Nem kedvező az érrendszeri eredetű akut retinopátiák kezelésében.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikkével összhangban a CHMP az alábbiakat javasolja:

- Az I. mellékletben említett, dihidroergokrisztint tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyében foglalt feltételek módosításában a terméktájékoztatóból törölni kell az alábbi javallatokat (a javallat pontos szövege termékenként, illetve országonként eltérő lehet), valamint a terméktájékoztatóban szereplő javallatokra történő hivatkozásokat azokban az esetekben, amelyekben a forgalomba hozatali engedély részeként jóváhagyott egyéb terápiás javallatok is léteznek:
 - A krónikus patológiás kognitív és neuroszensorális károsodás szimptomatikus kezelése időseknél (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat).
 - A vélhetően érrendszeri eredetű látásélesség csökkenés és látómező-zavarok kiegészítő kezelése.
 - Érrendszeri eredetű akut retinopátiák.
- Az I. mellékletben említett, dihidroergokrisztint tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztése azokban az esetekben, amelyekben nem léteznek a forgalomba hozatali engedély részeként jóváhagyott egyéb terápiás javallatok. A felfüggesztés megszüntetése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azonosítania kell azt a betegpopulációt, amely esetében a készítmény előnyei meghaladják az azonosított kockázatokat.