

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyekben
foglalt feltételek módosításának vagy adott esetben az engedélyek
felfüggesztésének indoklása az egyes gyógyszerek esetében jóváhagyott
javallatok figyelembevételével**

Tudományos következtetések

A dihidroergokriptint/koffeint tartalmazó gyógyszerek tudományos értékelésének átfogó összefoglalása (lásd I. melléklet)

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

- A krónikus patológiás kognitív és neuroszensorális károsodás tüneti 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 nyirokelégtelenség tüneti kezelése

A dihidroergokriptin egy ergot alkaloid, amely a D2 dopaminerg receptorokra agonista hatást, míg a D1 receptorokra részleges agonista hatást fejt ki. Patkányokban a dihidroergokriptinről kimutatták, hogy aktiválja a kor előrehaladtával fiziológiásan megváltozott antioxidáns enzimatis rendszereket. Koffeinnel kombinálva kapható, amely javíthatja a szóban forgó ergot alkaloid emésztéskori felszívódását.

A dihidroergokriptint tartalmazó gyógyszerek 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 tüneti kezelése időseknél (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat)
- A Raynaud szindróma kiegészítő kezelése

Tulajdonképpen, mivel a dihidroergokriptin a jelen eljárás tárgyát képező ergot származékokat tartalmazó gyógyszerek közé tartozik, Franciaországban 1979 óta kizárólag az említett javallatokra és kizárólag koffeinnel kombinációban hagytak jóvá. A csak dihidroergokriptint tartalmazó termékeket a többi EU-tagállamban jóváhagyták, de azok javallatai nem képezték jelen betérjesztési eljárás tárgyát (pl. Parkinson-kór), és kizárták őket ebből a felülvizsgálatból.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai a klinikai vizsgálatokból és megfigyeléses vizsgálatokból származó, a hatásossággal kapcsolatos összes rendelkezésre álló adatot benyújtották, beleértve azokat is, amelyek a kezdeti forgalomba hozatali engedély kiadása óta váltak elérhetővé. A forgalomba hozatali

engedély jogosultjai benyújtották továbbá az ergot származékokat tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatban bejelentett súlyos fibrózis (pulmonáris artériás hipertóniával társuló vagy nem társuló kardiális fibrózis, pulmonáris, pleurális, peritoneális, retroperitoneális fibrózis stb.) és ergotizmus esetekre vonatkozó spontán bejelentések saját maguk által készített áttekintését és kritikai összefoglalását is. Ahol lehetséges volt, a fibrózis kockázatának értékelésében fontosnak bizonyuló többi rendelkezésre álló adat áttekintését is benyújtották (szakirodalomból, preklinikai vizsgálatokból és egyéb klinikai vizsgálatokból származó adatok, ideértve az epidemiológiai vizsgálatokat is).

A CHMP a dihidroergokriptin/koffein biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos összes rendelkezésre álló adatot mérlegelte.

Klinikai hatékonyság

Összességében „*A krónikus patológiás kognitív és neuroszensorális károsodás tüneti kezelése időseknél (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat)*” javallat esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultjai 6 megfelelő elrendezésű (randomizált, kettős-vak, placebóval kontrollált) vizsgálatot ismertető publikációt (1983-1998 közöttiek) bocsátottak rendelkezésre a hatékonysággal kapcsolatos megállapítás alátámasztására; ezenkívül létezett még egy vizsgálat az érrendszeri kognitív károsodás kapcsán, amelyet a továbbiakban nem tárgyaltak. A betegek száma 4 vizsgálatban elegendőnek (146, 203, 155, illetve 324 beteg), míg 2 vizsgálatban alacsonynak (50, illetve 49 beteg) volt tekinthető. Az említett vizsgálatok rövid ideig tartottak (2 vagy 3 hónap), figyelembe véve a jóváhagyott krónikus indikációt. Az említett vizsgálatok többségében részt vevő betegek nagyon eltérő tüneteket mutattak standardizált diagnózis nélkül. Két vizsgálatban a betegeknél enyhe agyi szervi szindrómát (2. vagy 3. stádium a Global Deterioration Scale (GDS, általános szellemi hanyatlást mérő skála) szerint) (Scarzella vizsgálat) és korai stádiumú szenilis agyi deteriorációt diagnosztizáltak demencia vagy jelentős függőség nélkül a környezet tekintetében, a DSM-III kritériumok alapján (Babeau vizsgálat). Az utóbbi diagnózis már nem szerepel a DSM-IV-TR kézikönyvben. Az eredmények heterogének voltak, és nem létezett összefüggés a vizsgálatok között. Általánosságban a CHMP azon a véleményen volt, hogy a módszertani hibák és az elsődleges hatékonysági végpont hiánya miatt nem vonhatók le következtetések a klinikai hatékonyságra vonatkozóan, és egy javallat nem támasztható alá standardizált diagnózissal.

A CHMP kérésére 2012 decemberében egy tudományos tanácsadó csoportot (SAG) hoztak létre, amelyben a szakértők - klinikai tapasztalatuk alapján - megvitatták, hogy a hatóanyag szerepet játszik-e az időskori krónikus patológikus kognitív és neuroszensoriális károsodás esetén alkalmazott tüneti kezelésben (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat). A csoport rámutatott arra, hogy a javasolt indikációt már nem használják a klinikai gyakorlatban, és a klinikai nézőpont szerint jelenleg nem léteznek arra utaló bizonyítékok, hogy a hatóanyagra terápiás szempontból szükség van az időskori kognitív és neuroszensoriális károsodás kezelésében.

A „*Raynaud szindróma kiegészítő kezelése*” javallat esetében a CHMP az alátámasztásul benyújtott valamennyi vizsgálatról megállapította, hogy módszertanilag nem megfelelő minőségűek (pl. nem kontrollált, nyílt elrendezésű, kevés beteggel (n=20-37)). A vizsgálatokban fiatal és idős (18-78 év), idiopátiás acro-szindrómában szenvedő betegek vettek részt. Csak egy vizsgálat (Vinckier vizsgálat) említett meg egy kis, szisztémás társbetegségben szenvedő betegcsoportot. Számos, heterogén klinikai hatékonysági végpontot alkalmaztak, meghatározott elsődleges hatékonysági végpont nélkül. A vizsgálatok elsősorban a funkcionális tüneteket, a kapillaroszkópiás és a pletizmográfiás paramétereket értékelték, amelyek klinikai jelentőségét azonban a CHMP megkérdőjelezte. Úgy tűnt, a betegek körülbelül 55-75%-ánál a kezelésnek kedvező hatása volt, de a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy ezek az eredmények a vizsgálatok módszertani korlátozásai miatt tulajdonképpen nehezen értelmezhetők klinikai szempontból, és nem megbízhatók. Ezért a vizsgálati eredmények

megbízhatósága és klinikai jelentősége megkérdőjelezhető, és nem vonhatók le következtetések a készítmény hatásosságára vonatkozóan.

Klinikai biztonságosság

Az ergot származékokról ismert, hogy képesek fibrózist, különösen szívbillentyű-fibrózist okozni. A fibrózis és a szerotoninerg 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 válaszát idézi elő, ami fibrogenézishez vezet. A szerotoninerg 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 farmakológiailag nagyon valószínű, hogy az 5-HT_{2B} receptor agonistákként 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 van, és a szerotonin transzporterre gyakorolt hatás valószínűleg létezik.

A jelentett fibrózis esetekből (n=3) származó adatok túl korlátozottak ahhoz, hogy határozott következtetéseket lehessen levonni; mindemellett a kockázat nem zárható ki, figyelembe véve azt a javulást, amelyet akkor figyeltek meg, amikor a javasolt napi dózis mellett előforduló három tüdőfibrózis eset közül az egyiknél megszakították a dihidroergokriptin/koffein kezelést. Az is gyanítható, hogy a valószínűleg kevesebb esetet jelentenek, mivel a hatóanyagot már régóta forgalmazzák, és mivel a fibrózis már szerepel a terméktájékoztatóban felsorolt gyógyszer-mellékhatások között.

A 2007–2008-ban a 31. cikk értelmében benyújtott betérjesztésben (EMA/H/A-31/881) rendelkezésre bocsátott adatok (ideértve a dihidroergokriptinre vonatkozókat is) szerint számos, pulmonáris, kardiális vagy retroperitoneális fibrózis esetről gyanították, hogy összefüggnek a Parkinson-kór (ötször nagyobb dózissal folytatott) kezelésében alkalmazott dihidroergokriptinnel. Szükséges megjegyezni, hogy az említett három fibrózis eset közül az egyiket 2009-ben jelentették (vagyis az előző betérjesztés véglegesítése után), ami azt mutatja, hogy az akkor életbe léptetett kockázatminimalizáló intézkedések nem elegendők a kockázat kizárására.

Az említett adatok és a farmakológiai valószínűség alapján a dihidroergokriptin 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.

Ami az ergotizmust illeti, a francia farmakovigilancia adatbázis számos olyan esetet tartalmaz, amelyben az ergotizmus tünetei hátterében a dihidroergokriptint/koffeint gyanították. Mivel a forgalomba hozatali engedély jogosultjai nem nyújtották be az ezzel kapcsolatban kért jelentéseket, a CHMP kérdéseket vetett fel az adatgyűjtés módjával kapcsolatban. A számos jelentett vazokonstriktós esetet és a szóban forgó ergot alkaloid származék készítmény farmakológiai felépítését figyelembe véve, az ergotizmus lehetősége nem zárható ki.

A CHMP mérlegelte a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által a kockázatminimalizálási intézkedésekre vonatkozóan benyújtott javaslatokat. Ezek közé tartozik a felírás módjának megváltoztatása, 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 nincs olyan helyzet, amely indokoltá tenné, hogy a beteget a fibrózis és az ergotizmus kockázatának tegyék ki, figyelembe véve a hatásosságra vonatkozó adatok nagyon korlátozott mennyiségét.

Előny-kockázat profil

A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a dihidroergokriptint/koffeint tartalmazó készítmények előny-kockázati profilja a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében nem kedvező az időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoriális károsodás (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat) tüneti kezelésében és a Raynaud szindróma kiegészítő kezelésében.

A forgalomba hozatali engedélyekben foglalt feltételek módosításának/felfüggesztésének indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében az ergot származékokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan indított eljárást az érintett javallatok tekintetében.
- A bizottság mérlegelte a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott összes adatot és a tudományos tanácsadó csoport eredményeit.
- A bizottság úgy vélte, hogy a fibrotikus reakciók vagy ergotizmus és a dihidroergokriptin/koffein 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 dihidroergokriptinnek/koffeinnak a jelenleg vizsgált javallatok esetén mutatott klinikailag jelentős hatásosságára utaló bizonyítékok rendkívül korlátozottak, ezért az említett javallatok esetén a fentiekben azonosított kockázatok meghaladják a betegek tekintetében a lehetséges előnyöket.
- A bizottság úgy vélte, hogy a dihidroergokriptint/koffeint tartalmazó készítmények előny-kockázati profilja:
 - Nem kedvező a krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoriális károsodás időseknél történő tüneti kezelése esetén (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat).
 - Nem kedvező a Raynaud szindróma kiegészítő kezelésében.

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

- Az I. mellékletben említett, dihidroergokriptint/koffeint tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyében foglalt feltételeket módosítani kell, így a terméktájékoztatóból törölni kell az alábbi javallatokat (a javallat pontos szövege termékenként, illetve országonként eltérő lehet), valamint a terméktájékoztatóban ezen javallatokra történő hivatkozásokat azokban az esetekben, amikor a forgalomba hozatali engedély részeként jóváhagyott egyéb terápiás javallatok is léteznek:

- A krónikus patológiás kognitív és neuroszensorális károsodás tüneti kezelése időseknél (kivéve az Alzheimer-kórt és egyéb demenciákat).
- A Raynaud szindróma kiegészítő kezelése.
- Az I. mellékletben említett, dihidroergokriptint/koffeint tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét fel kell függeszteni azokban az esetekben, amikor nem léteznek a forgalomba hozatali engedély részeként jóváhagyott egyéb terápiás javallatok. A felfüggesztés megszüntetése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak azonosítaniuk kell azt a konkrét betegpopulációt, amely esetében a készítmény előnyei meghaladják a kockázatokat.