

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros teisių sąlygas arba sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą, atsižvelgiant į patvirtintas kiekvieno preparato indikacijas

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergokristino, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

2012 m. sausio 18 d. Prancūzija inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimąsi dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių: dihidroergokriptino ir kofeino derinio, dihidroergokristino, dihidroergotamino, dihidroergotoksino ir nicergolino. Po 2011 m. atliktos nacionalinės farmakologinio budrumo peržiūros gautuose naujuose spontaniniuose pranešimuose nurodyta, kad vartojant kai kuriuos iš šių preparatų buvo nustatyti sunkūs fibrozės ir ergotizmo (apsinuodijimo skalsėmis) atvejai, ir Prancūzija nusprendė, kad šis nerimą keliantis saugumo klausimas yra svarbesnis už negausius veiksmingumo įrodymus. Todėl Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) paprašyta pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti pagal toliau nurodytas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių, rinkodaros teisių, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šias teises reikėtų palikti galioti:

- simptominis lėtiniu patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas;
- papildomas simptomine periferinių arterijų okliuzine liga (PAOL II stadija) sergančių pacientų protarpinio šlubumo gydymas;
- papildomas Reino (*Raynaud*) sindromo gydymas;
- papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas;
- ūmi kraujagyslinės kilmės retinopatija;
- migreninio galvos skausmo profilaktika;
- ortostatinė hipotenzija;
- simptominis venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymas.

Dihidroergokristinas yra dalinis α adrenoreceptorių agonistas, kuris slopina simpatinės nervų sistemos centrų aktyvumą ir yra atsakingas už adrenolitinį poveikį periferinėms kraujagyslėms bei sustiprėjusį venų sienelių tonusą. Be to, jis farmakologiškai veikia serotoninerginius ir dopaminerginius receptorius, sukeldamas reikšmingą poveikį medžiagų apykaitai galvos smegenyse. Jis tiekiamas derinio su raubazinu (*raubasine*) – adrenolitinį ir simpatolitinį poveikį turinčiu vaistu, kuris slopina simpatinės nervų sistemos centrus, – forma. Jis mažina kraujospūdį ir skatina periferinę kraujotaką. Jo poveikis pasireiškia iš esmės dėl to, kad jis blokuoja $\alpha 1$ adrenerginius receptorius. Europoje dihidroergokristinas taip pat tiekiamas derinio su etofilinu forma.

Iš vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergokristino, patvirtintų indikacijų su šia kreipimosi procedūra susijusios ir bent vienoje valstybėje narėje patvirtintos šios indikacijos (konkrečios skirtingų preparatų ar skirtingose šalyse patvirtintos indikacijų formuluotės gali skirtis viena nuo kitos):

- simptominis lėtiniu patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas;
- papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas;
- ūmi kraujagyslinės kilmės retinopatija.

Rinkodaros teisės turėtojai pateikė visus turimus klinikinių ir stebimųjų tyrimų metu surinktus veiksmingumo duomenis, įskaitant duomenis, gautus po pirminės rinkodaros teisės suteikimo. Rinkodaros teisės turėtojai taip pat pateikė pačių parengtas visų spontaninių pranešimų apie fibrozinių reakcijų (širdies fibrozės su plaučių arterijų hipertenzija arba be jos, plaučių fibrozės, krūtinplėvės fibrozės, pilvaplėvės fibrozės, retroperitoninės fibrozės ir kt.) ir ergotizmo atvejus, nustatytus vartojant jų platinamus vaistinius preparatus su paprastosios skalsės dariniais, apžvalgas ir svarbiausios informacijos santraukas. Tais atvejais, kai tai buvo įmanoma, buvo pateikta visų kitų turimų duomenų, kurie buvo svarbūs vertinant fibrozės pavojų (t. y. literatūroje skelbiamų duomenų, ikiklinikinių tyrimų duomenų ir kitų klinikinių tyrimų, įskaitant epidemiologinius tyrimus, duomenų), apžvalga.

CHMP apsvarstė visus turimus duomenis apie dihidroergokristino saugumą ir veiksmingumą.

Klinikinis veiksmingumas

Siekdami pagrįsti pagal indikaciją „*simptominis lėtiniu patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas*“ vartojamo dihidroergokristino veiksmingumą, rinkodaros teisės turėtojai pateikė 27

bibliografinės nuorodas. Iš jų 18 buvo susijusios su placebo kontroliuojamais tyrimais, 2 – su aktyviu preparatu kontroliuojamais tyrimais ir 7 – su atviro tyrimo modelio tyrimais.

CHMP nusprendė, kad iš 6 atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų 5 tyrimai yra netinkami, nes nebuvo nustatyta standartizuotos diagnozės apibrėžties, atliekant daugiamačį vertinimą nepasirinktas pagrindinis veiksmingumo kriterijus, kiekvienoje grupėje buvo pernelyg mažai pacientų (nuo 47 iki 65) ir gydymo trukmė buvo pernelyg trumpa (2 ir 3 mėnesiai). Tyrimų rezultatai labai skirtingi ir nenuoseklūs. CHMP laikėsi nuomonės, kad remiantis šiais tyrimais negalima padaryti jokių išvadų dėl vaisto veiksmingumo. Atliekant naujausią tyrimą (*Vellas*, 1998; nepublikuota), kurio duomenys gauti po pirminės rinkodaros teisės suteikimo, buvo nustatyta standartizuota diagnozės apibrėžtis (pacientams turėjo būti diagnozuotas vidutinio sunkumo atminties sutrikimas; jų vertinimo balų skaičius pagal protinės būklės mini tyrimo (angl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) kriterijus turėjo būti > 25, o bendra vertinimo balų suma pagal savarankiškai pildomą *Mac Nair* ir *Kahn* anketa, pagal kurią vertinami kasdienėje veikloje patiriami sunkumai, turėjo būti nuo 38 iki 70) ir iš anksto buvo nustatytas pagrindinis veiksmingumo kriterijus (savarankiškai pildoma *Mac Nair* ir *Kahn* anketa bei *Gröber* ir *Buschke* testas). Vis dėlto šiame tyrime, kuris atitiko metodologinius kokybės standartus, buvo nustatytas nereikšmingas skirtumas tarp dihidroergokristino ir raubazino bei placebo grupių.

Atlikti 3 placebo kontroliuojami tyrimai, kurių kiekviename dalyvavo nuo 200 iki 240 pacientų. Dviejų iš šių 3 tyrimų – *Lazzaroni et al* ir *Aranda et al* publikacijų – duomenimis, dihidroergokristinas buvo pranašesnis už placebo, o *Vellas et al* atliktas tyrimas parodė, kad dihidroergokristino veiksmingumas yra panašus į placebo.

Atlikti dar du tyrimai (*Hugonot et al*), kuriuose dalyvavo 114–127 pacientai; abu jie patvirtino dihidroergokristino pranašumą prieš placebo. Šešių iš tų tyrimų, kuriuos buvo galima įvertinti ir kuriuose dalyvavo iki 100 pacientų, rezultatai buvo panašūs.

Nors sutariama, kad šiuo metu vartojama ir praeityje vartota medicininė terminija skiriasi ir kad duomenis reikia vertinti atsižvelgiant ir į šį aspektą, kaip klinikinis simptomas demencija yra įvairių pataloginių fiziologinių procesų rezultatas, todėl sujungti ir palyginti duomenis yra sunku, ypač kai analizuojami tyrimai, kuriuos atliekant buvo taikomi šiek tiek kitokie pacientų įtraukimo kriterijai.

Visi pateikti duomenys buvo peržiūrėti ir apsvarstyti, ir nors juos galima vertinti kaip duomenis, kurie patvirtina nedidelį dihidroergokristino veiksmingumą *gydant lėtiniu kognityviniu sutrikimu sergančius vyresnio amžiaus pacientus*, dėl didesnių tyrimų metu gautų duomenų nenuoseklumo negalima sutikti su nuomone, kad šio vaisto veiksmingumas buvo tinkamai įrodytas.

2012 m. gruodžio mėn. CHMP prašymu buvo sušauktas mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdis, kurio metu ekspertai, remdamiesi savo klinicine patirtimi, svarstė, ar ši medžiaga yra svarbi taikant simptominių gydymą lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergantiems vyresnio amžiaus pacientams. Grupės nariai atkreipė dėmesį į tai, kad informaciniuose dokumentuose nurodyta indikacija nebetaikoma klinikinėje praktikoje ir kad klinikinio požiūriu šiuo metu nėra jokių įrodymų, kad ši veiklioji medžiaga būtų reikalinga vyresnio amžiaus pacientų, kuriems diagnozuotas kognityvinis ir neurosensorinis sutrikimas, gydymo reikmėms.

Dėl indikacijų „*papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas*“ ir „*ūmi kraujagyslinės kilmės retinopatija*“ CHMP nusprendė, kad rinkodaros teisės turėtojų pateiktų negausių ikiklinikinių tyrimų rezultatų, susijusių su vietinio poveikio dihidroergokristino dozių poveikiu, nepakanka siekiant pagrįsti šio vaisto vartojimą žmonių akispūdžiui mažinti arba kitoms akių ligoms, kurios gali būti kraujagyslinės kilmės, gydyti. Be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad ši procedūra nesusijusi su vietinio poveikio lašinamaisiais dihidroergokristino preparatais. CHMP taip pat paminėjo vieno iš rinkodaros teisės turėtojų nuomonę, kad akių gydymo indikacijos negalima pagrįsti dėl turimų duomenų trūkumų.

Klinikinis saugumas

Pripažįstama, kad paprastosios skalsės dariniai gali sukelti fibrozę, visų pirma širdies vožtuvų fibrozę. Literatūroje plačiai aprašoma fibrozės sąsaja su serotoninerginio receptorių aktyvinimu, būtent paprastosios skalsės darinio poveikiu 5-HT_{2B} receptoriams. Dėl agonistinio poveikio 5-HT_{2B} receptoriams sužadinamas ląstelių su šio receptoriaus išraiška proliferacinis atsakas ir mitogeniškumas, o tai paskatina fibrogenęzę. Apskritai nustatytus fibrozinių reakcijų atvejų dažnio skirtumus galima paaiškinti skirtingu serotoninerginio receptorių junglumu su skirtingais paprastosios skalsės dariniais ir vartotomis skirtingomis šių preparatų terapinėmis dozėmis. Todėl net tais atvejais, kai farmakologiniu požiūriu tikėtina, kad paprastosios skalsės dariniai, veikdami kaip 5-HT_{2B} receptorių agonistai, gali

sukelti vadinamąją serotoninerginę vožtuvų ligą, panašią į tą, kurią sukelia kitų audinių fibroziniai pakitimai ar vėžiniai navikai, svarbu nepamiršti, kad kai kurie paprastosios skalsės dariniai nėra 5-HT_{2B} receptorių agonistai. Todėl negalima atmesti galimybės, kad yra ir kitų fibrozę sukeliančių mechanizmų, o tai leidžia manyti, jog fibrozę gali sukelti ir agonistinis poveikis 5-HT_{2A} ir 5-HT_{1B} receptoriams bei galimas poveikis serotoninino pernešėjui.

Iš duomenų apie užregistruotus fibrozės atvejus (n=12) matyti, kad dihidroergokristinas gali sukelti fibrozines reakcijas, daugiausia plaučių srityje, ir kad nutraukus gydymą šiuo preparatu kai kurių pacientų būklė pagerėjo. Taip pat galima spėti, kad iš tiesų fibrozinių reakcijų pasireiškia daugiau, nei jų užregistruojama, nes ši medžiaga jau seniai pateikta rinkai ir fibrozė jau yra nurodyta preparato informaciniuose dokumentuose kaip nepageidaujamas poveikis.

Nustatytų fibrozinių reakcijų sąsajos su gydymu dihidroergokristinu galimybės negalima atmesti net ir tuo atveju, jei pacientui tuo pačiu metu buvo taikomas gydymas, kuris neleidžia tiksliai įvertinti tų kintamųjų sąsajos (gydymas, kuris taip pat gali sukelti fibrozinę reakciją). Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį, kad buvo gauta pranešimų apie fibrozinių plokštelių apimties sumažėjimą praėjus ilgam laikotarpiui nuo gydymo dihidroergokristinu nutraukimo, būklės pagerėjimą nutraukus gydymą dihidroergokristinu ir simptomų atsinaujinimą po pakartotinės provokacijos (vėl pavartojus vaisto po gydymo pertraukos). Tai patvirtina priežastinį fibrozės ir dihidroergokristino ryšį.

Be to, literatūroje aprašytas vienas retroperitoninės fibrozės atvejis (susijęs su fibrozine plokštele) – praėjus metams nuo gydymo dihidroergokristinu nutraukimo buvo atliktas tyrimas skenavimo aparatu, kuris parodė, kad fibrozinė plokštelė smarkiai sumažėjo, o tai, CHMP nuomone, patvirtina priežastinį nustatyto retroperitoninės fibrozės atvejo ir dihidroergokristino ryšį.

Atsižvelgiant į šiuos duomenis ir remiantis farmakologiškai pagrįsta tikimybe, manoma, kad dihidroergokristinas yra susijęs su fibrozinėmis reakcijomis. Be kita ko, reikėtų atkreipti dėmesį į tokių nepageidaujamų reiškinių sunkumą, galimas mirtinas jų pasekmes ir į tai, kad ilgalaikis dihidroergokristino vartojimas pagal patvirtintas indikacijas didina fibrozinio sutrikimo pavojų.

Be to, atsižvelgiant į užregistruotus atvejus, negalima atmesti galimybės, kad dihidroergokristinas gali sukelti kraujagyslių spindžio susiaurėjimą.

CHMP apsvairstė rinkodaros teisės turėtojų pasiūlymus dėl rizikos mažinimo priemonių. Rinkodaros teisės turėtojai pasiūlė apriboti gydymo trukmę sergant tam tikromis ligomis, įtraukti pacientus, kuriems jau anksčiau diagnozuota fibrozė, arba kitų vaistų vartojimą į preparato kontraindikacijų sąrašą, išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriame būtų atkreiptas dėmesys į šią riziką, parengti vaistus išrašantiems gydytojams skirtą kontrolinį sąrašą ir atlikti farmakologinį 5-HT poklasio receptorių junglumo su šiuo preparatu *in vitro* tyrimą.

Nors įgyvendinant kai kurias iš pasiūlytų priemonių būtų galima apibrėžti pacientų, jau prieš tai sirgusių fibroze, grupę, nurodyti atitinkamus vaistus, kurių negalima vartoti kartu su dihidroergokristinu, ir įspėti apie padidėjusią riziką, komitetas pareiškė, kad šių priemonių nepakanka siekiant apsaugoti visus pacientus nuo fibrozės ir ergotizmo taikant gydymą šiuo preparatu.

Apskritai CHMP laikėsi nuomonės, kad turint omenyje negausius duomenis apie dihidroergokristino veiksmingumą, jokiais aplinkybėmis negalima pateisinti pacientui keliamo fibrozės ir ergotizmo pavojaus.

Naudos ir rizikos santykis

Komitetas priėjo prie išvados, kad pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergokristino, naudos ir rizikos santykis taikant simptominių gydymą lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergantiems vyresnio amžiaus pacientams, taikant papildomą gydymą pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, bei gydant ūmią kraujagyslinės kilmės retinopatiją nėra teigiamas.

Pagrindas keisti rinkodaros teisių sąlygas arba sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl pagal susijusias indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių;
- komitetas apsvarstė visus rinkodaros teisės turėtojų pateiktus duomenis ir mokslinių konsultacijų grupės posėdžio rezultatus;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad negalima atmesti galimos priežastinės fibrozinių reakcijų ar ergotizmo sąsajos su dihidroergokristinu galimybės. Turimi duomenys iš esmės patvirtina esant tokią priežastinį ryšį. Komitetas atkreipė dėmesį į tokių nepageidaujamų reiškinių rimtumą ir galimas mirtinas pasekmes;
- komiteto nuomone, įrodymų, kurie patvirtintų kliniškai reikšmingą pagal šios procedūros metu vertintas indikacijas vartojamo dihidroergokristino veiksmingumą, yra labai nedaug, todėl galima šios medžiagos nauda pacientams esant šioms indikacijoms yra mažesnė už pirmiau minėtą riziką;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergokristino, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas:
 - taikant simptominių gydymą lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergantiems vyresnio amžiaus pacientams;
 - taikant papildomą gydymą pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės;
 - gydant ūmią kraujagyslinės kilmės retinopatiją.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CHMP rekomenduoja:

- keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergokristino, rinkodaros teisės sąlygas, kad iš preparato informacinių dokumentų būtų išbrauktos toliau nurodytos indikacijos (konkrečios skirtingų preparatų ar skirtingose šalyse patvirtintos indikacijų formuluotės gali skirtis viena nuo kitos) ir atitinkami šių indikacijų paminėjimai preparato informaciniuose dokumentuose, kai yra kitų suteikiant rinkodaros teisę patvirtintų tų preparatų terapinių indikacijų:
 - simptominis lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas;
 - papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas;
 - ūmi kraujagyslinės kilmės retinopatija;
- sustabdyti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergokristino, rinkodaros teisės galiojimą, jei nėra kitų suteikiant rinkodaros teisę patvirtintų tų preparatų indikacijų. Kad sustabdytas rinkodaros teisės galiojimas būtų atnaujintas, rinkodaros teisės turėtojai turi nustatyti konkrečią pacientų populiaciją, kurioje preparato nauda būtų didesnė už nustatytą riziką.