

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 dihidroergokriptino ir kofeino, (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. metais 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.

Dihidroergokriptinas yra paprastosios skalsės alkaloidas, kuris veikia kaip D2 dopaminerginių receptorių agonistas ir dalinis D1 receptorių agonistas. Atlikant tyrimus su žiurkėmis, nustatyta, kad dihidroergokriptinas aktyvina antioksidantinių fermentų sistemas, kurios gyvūnui senstant keičiasi fiziologiškai. Dihidroergokriptinas tiekiamas derinio su kofeinu, kuris gali pagerinti šio paprastosios skalsės alkaloido absorbciją virškinimo trakte, forma.

Iš vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergokriptino, 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 Reino (*Raynaud*) sindromo gydymas.

Iš tiesų dihidroergokriptinas, kuris yra vienas iš su šia procedūra susijusių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių, pagal pirmiau minėtas indikacijas patvirtintas nuo 1979 m., bet tik Prancūzijoje ir tik derinio su kofeinu forma. Preparatai, kurių sudėtyje yra tik dihidroergokriptino, yra patvirtinti kitose ES valstybėse narėse, tačiau ši kreipimosi procedūra neapima jų indikacijų (pvz., Parkinsono ligos), todėl jos nebuvo įtrauktos į šią peržiūrą.

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 spontaniųjų 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 dihidroergokriptino ir kofeino derinio saugumą ir veiksmingumą.

Klinikinis veiksmingumas

Siekdami pagrįsti indikaciją „*simptominis lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas*“, rinkodaros teisės turėtojai pateikė iš viso 6 publikuotus tyrimus (nuo 1983 m. iki 1998 m.), kurių modeliai buvo tinkami siekiant pagrįsti teiginį apie preparato veiksmingumą (atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami tyrimai), ir vieną preparato poveikio sergant vaskuliniu kognityviniu sutrikimu tyrimą, kuris nebuvo išsamiau aptartas. Nuspręsta, kad 4 tyrimuose dalyvavusių pacientų skaičius buvo pakankamai didelis (146, 203, 155 ir 324 pacientai), o dviejuose – dalyvavo pernelyg mažai pacientų (50 ir 49 pacientai). Atsižvelgiant į tai, kad patvirtinta indikacija yra ilgalaikė, šių tyrimų trukmė buvo pernelyg trumpa (2 arba 3 mėnesiai). Į daugumą iš šių tyrimų įtrauktiems pacientams pasireiškė įvairūs, labai skirtingi simptomai ir jiems nebuvo nustatyta jokios standartizuotos diagnozės. Dviejuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams buvo nustatyta klinikinė diagnozė – lengvos formos organinio galvos smegenų sutrikimo sindromas (2–3 stadija pagal bendros būklės blogėjimo vertinimo skalę (angl. *Global Deterioration Scale*) (Scarzella tyrimas) ir ankstyva senatvinės smegenų degeneracijos stadija be demencijos ar didelės priklausomybės nuo aplinkos, pagal III psichikos sutrikimų diagnozavimo ir statistikos žinyno leidimo (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III*) kriterijus (Babeau tyrimas). Pastaroji diagnozė buvo išbraukta iš pataisyto IV DSM leidimo (DSM-IV-TR). Rezultatai buvo labai skirtingi, o tyrimų duomenys nenuoseklūs. Apskritai CHMP laikėsi nuomonės, kad dėl metodologinių trūkumų ir nenustačius pirminio kritinio veiksmingumo vertinimo atskaitos taško, negalima padaryti jokių išvadų dėl preparato klinikinio veiksmingumo ir negalima pagrįsti indikacijos, kurioje nurodyta standartizuota diagnozė.

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 klinikiniu požiūriu šiuo metu nėra jokių įrodymų, kad ši veiklioji medžiaga būtų reikalinga vyresnio amžiaus pacientų, kuriems diagnozuotas kognityvinis ir neurosensorinis sutrikimas, gydymo reikmėms.

Dėl indikacijos „papildomas Reino sindromo gydymas“, CHMP nuomone, visi tyrimai, kurie buvo pateikti siekiant pagrįsti šią indikaciją, yra prastos metodologinės kokybės (t. y. nekontroliuojami, atviro tyrimo modelio tyrimai, kuriuose dalyvavo nedaug pacientų (n=20–37). Tyrimuose dalyvavo ir jauni, ir vyresnio amžiaus pacientai (18–78 metų), kuriems diagnozuota idiopatinė periferinių kraujagyslių liga. Tik viename tyrime (Vinckier) minima nedidelė susijusia sistemine liga sergančių pacientų grupė. Klinikinių kritinių veiksmingumo vertinimo atskaitos taškų buvo daug ir jie buvo labai skirtingi, o pirminio kritinio veiksmingumo vertinimo atskaitos taško nebuvo nustatyta. Atliekant tyrimus, daugiausia buvo vertinami funkciniai simptomai bei kapiliaroskopinių ir pledizmografinių tyrimų

parametrai, kurių klinikinė svarba CHMP abejojo. Atrodo, kad gydymo nauda nustatyta maždaug 55–75 proc. pacientų, tačiau CHMP priėjo prie išvados, kad dėl metodologinių tyrimų trūkumų šie rezultatai nėra patikimi ir juos sunku vertinti pagal klininius kriterijus. Todėl nuspręsta, kad tyrimų rezultatų patikimumas ir klinikinė svarba yra abejotini ir neleidžia padaryti jokių išvadų dėl preparato veiksmingumo.

Klinikinis saugumas

Pripažįstama, kad paprastosios skalsės dariniai gali sukelti fibrozę, visų pirma širdies vožtuvų fibrozę. Literatūroje plačiai aprašoma fibrozės sąsaja su serotoninerinių receptorių aktyvinimu, būtent paprastosios skalsės darinių 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 fibrogenę. Apskritai nustatytus fibrozinių reakcijų atvejų dažnio skirtumus galima paaiškinti skirtingu serotoninerinių 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 serotoninerinę 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.

Duomenų apie užregistruotus fibrozės atvejus (n=3) pernelyg mažai, kad būtų galima padaryti kokią nors tvirtą išvadą, tačiau atsižvelgiant į pagerėjimą, nustatytą nutraukus gydymą dihidroergokriptino ir kofeino deriniu vienu iš trijų užregistruotų plaučių fibrozės atvejų, kai pacientas vartojo rekomenduojamą šio vaisto paros dozę, šios rizikos negalima atmesti. 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.

Iš duomenų, kurie buvo pateikti 2007–2008 m. įvykusios 31 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros metu (EMA/H/A-31/881), kai be kita ko buvo vertinamas ir dihidroergokriptinas, matyti, jog buvo įtariama, kad keli fibrozės (plaučių, širdies arba retroperitoninės) atvejai susiję su Parkinsono ligos gydymu dihidroergokriptinu (buvo vartojama penkis kartus didesnė vaisto dozė). Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad vienas iš pirmiau minėtų trijų fibrozės atvejų buvo užregistruotas 2009 m. (t. y. pasibaigus ankstesnei kreipimosi procedūrai), o tai rodo, kad tuo metu taikytos rizikos mažinimo priemonės buvo nepakankamai veiksmingos, kad užkirstų kelią šiai rizikai.

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

Dėl ergotizmo, Prancūzijos farmakologinio budrumo duomenų bazėje buvo užregistruoti keli šio nepageidaujamo reiškinių atvejai, kai buvo įtariama, kad su ergotizmu susijusius simptomus sukėlė dihidroergokriptino ir kofeino derinys. Rinkodaros teisės turėtojai nepateikęs pranešimų apie tokius atvejus, CHMP iškilo klausimų dėl to, kaip tokie duomenys buvo renkami. Atsižvelgiant į kelis užregistruotus kraujagyslių spindžio susiaurėjimo atvejus ir farmakologinę šio preparato su paprastosios skalsės alkaloido dariniu struktūrą, ergotizmo galimybės negalima atmesti.

CHMP apsvairstė rinkodaros teisės turėtojų pasiūlymus dėl rizikos mažinimo priemonių. Rinkodaros teisės turėtojai pasiūlė pakeisti preparato išrašymo tvarką, 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 dihidroergokriptinu, 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 dihidroergokriptino 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 dihidroergokriptino ir kofeino, naudos ir rizikos santykis taikant simptominių gydymą lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergantiems vyresnio amžiaus pacientams ir taikant papildomą gydymą sergantiesiems Reino sindromu nėra teigiamas.

Pagrindas keisti rinkodaros teisių sąlygas arba sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą

Kadangi

- komitetas apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl pagal susijusias indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių;
- komitetas apsvairstė 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 dihidroergokriptino ir kofeino deriniu galimybės. Turimi duomenys iš esmės patvirtina esant tokį 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 dihidroergokriptino ir kofeino derinio veiksmingumą, yra labai nedaug, todėl galima šio derinio nauda pacientams esant šioms indikacijoms yra mažesnė už pirmiau minėtą riziką;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergokriptino ir kofeino, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas:
 - simptomiskai gydant lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančius vyresnio amžiaus pacientus;
 - taikant papildomą gydymą sergantiesiems Reino sindromu.

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

- keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergokriptino ir kofeino, 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 patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas;
 - papildomas Reino (*Raynaud*) sindromo gydymas.
- sustabdyti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergokriptino ir kofeino, rinkodaros teisės galiojimą, jei nėra jokių kitų suteikiant rinkodaros teisę patvirtintų jų indikacijų; Kad sustabdytas rinkodaros teisės galiojimas būtų atnaujintas, rinkodaros teisės turėtojai turi nustatyti konkrečią pacientų populiaciją, kurioje preparato nauda būtų didesnė už jo keliamą riziką.