

II priedas

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

Mokslinės išvados

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

2012 m. sausio 18 d. Prancūzija inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą 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 buvo nurodyti sunkūs vartojant kai kuriuos iš šių preparatų nustatyti 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) buvo paprašyta pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti pagal toliau nurodytas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių, rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šiuos leidimus reikėtų palikti:

- 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.

Dihidroergotoksino mesilatas yra paprastosios skalsės alkaloidas, dar vadinamas kodergokrino mesilatu ir ergoloido mesilatu, kurį lygiomis dalimis sudaro dihidroergokornino, dihidroergokristino ir dihidroergokriptino mesilatai. Pirminis dihidroergotoksino ir kitų ergoloidų veikimo mechanizmas dar neištirtas. Jis veikia kaip dopaminerginių ir serotoninerginių receptorių agonistas bei alfa adrenoreceptorių antagonistas. Dihidroergotoksinas moduliuoja neuromediatoriaus kiekį sinapsėje ir skatina kraujo tekėjimą į galvos smegenis; kadaise manyta, kad pastarasis mechanizmas yra pagrindinis dihidroergotoksino veikimo būdas, dėl kurio pasireiškia jo klinikinis poveikis.

Iš vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotoksino, 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;

- papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas;
- migreninio galvos skausmo profilaktika;
- simptominis venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymas.

Demencija ir su demencija susijusios indikacijos bei ūmios migrenos stadijos gydymo indikacija neįtrauktos į šią kreipimosi procedūrą.

Rinkodaros leidimo turėtojai pateikė visus turimus klinikinių ir stebimųjų tyrimų metu surinktus veiksmingumo duomenis, įskaitant duomenimis, gautus po pirminio rinkodaros leidimo suteikimo. Be to, rinkodaros leidimo turėtojai 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 esminės informacijos santraukas. Tais atvejais, kai tai buvo įmanoma padaryti, 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 dihidroergotoksino saugumą ir veiksmingumą.

Klinikinis veiksmingumas

Duomenis, susijusius su dihidroergotoksino veiksmingumu, jį vartojant pagal indikaciją „*simptominis lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas*“ rinkodaros leidimo turėtojas pateikė suskirstęs kognityvinės funkcijos ligas pagal smulkesnes sritis: galvos smegenų kraujotakos sutrikimas su ateroskleroze, galvos smegenų kraujotakos nepakankamumu ir insultu; ir kitos priežastys su senatviniu sutrikimu, pirminiu arba prie kitų grupių nepriskirtu sutrikimu ir organine galvos smegenų liga. Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė keletą darbų, kuriuose aprašyti klinikiniai veiksmingumo tyrimai, 2 apžvalgos („Medical Letter“, 1974; *Mc Donald*, 1979) ir viena „Cochrane“ duomenų bazėje paskelbta apžvalga (2009 m.). „Cochrane“ apžvalga neaktuali šiam vertinimui, nes joje daugiausia dėmesio skiriama demencijai ir su demencija susijusiems simptomams.

Publikacijos, kuriose pateikiami klinikinių tyrimų duomenys, yra senos (1971–1995 m.). Dauguma darbų yra neaktualūs (publikacijos nebuvo pateiktos vertinimui, atlikti tyrimai buvo atviro tyrimo modelio, o ne placebo kontroliuojami ir (arba) dihidroergotoksino mesilatas buvo vartojamas į veną).

Peržiūros metu rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė patvirtinti tokią apribotą indikaciją: „simptominis lėtiniu kognityviniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją), sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas“. Kai kurie iš 19 klinikinių tyrimų, kuriais, rinkodaros leidimo turėtojo teigimu, galima pagrįsti šią apribotą indikaciją ir kurių metų buvo tiriamos nevienalytės pacientų populiacijos, nepatvirtino reikšmingo dihidroergotoksino poveikio. Atliekant kitus tyrimus, reikšmingai pagerėjo tik tam tikri skalės, pagal kurią buvo vertinamas šio preparato veiksmingumas, rodikliai. Remiantis šiais duomenimis, išvados dėl dihidroergotoksino veiksmingumo negalima padaryti ir dėl

tokių problemų, kaip didelis iš tyrimo pasitraukusių tiriamųjų skaičius, neaiškūs arba subjektyvūs vertinimo kriterijai ir nedidelis pacientų skaičius.

Kognityvinių sutrikimų diagnozė ir kilmės nustatymas yra sunkūs šiuolaikinės medicinos uždaviniai. Naudojant šiuo metu turimas pacientų vertinimo priemones, atskirti lengvos formos ar vidutinio sunkumo kognityvinį sutrikimą nuo ankstyvos Alzheimerio ligos ar kitos rūšies demencijos stadijos yra sunku. Tokiais atvejais paskyrus dihidroergotoksina gali būti pavėluota laiku skirti tinkamą demencijos gydymą.

CHMP atkreipė dėmesį, kad pacientams, kurie buvo įtraukti į tyrimus, pasireiškė įvairūs simptomai arba jiems buvo nustatyta tik spėjama diagnozė, gydymo poveikis daugiausia buvo vertinamas pagal subjektyvią balų sistemą, nustatyti simptomai buvo labai skirtingo pobūdžio, skirtingų tyrimų rezultatai buvo nenuoseklūs ir dihidroergotoksiniui ilgalaikiai tyrimo duomenys buvo nepalankesni, nei placeboi. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad jokios išvados dėl dihidroergotoksino veiksmingumo, jį vartojant pagal adjuvantinio simptominio lėtinio kognityvinių ir neurosensorinių sutrikimų (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją), sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymo ar kitą indikaciją, negalima padaryti.

Be to, 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 simptominį gydymą lėtinio patologiniu 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 yra būtina vyresnio amžiaus pacientų, kuriems diagnozuotas kognityvinis ir neurosensorinis sutrikimas, gydymo reikmėms.

Dėl indikacijos „*papildomas Reino sindromo gydymas*“, CHMP atkreipė dėmesį, kad rinkodaros leidimo turėtojo nurodyta indikacija yra periferinių kraujagyslių liga ir kad kai kuriose valstybėse narėse papildomo Reino sindromo gydymo indikacija patvirtinta kaip šios bendresnės dihidroergotoksino indikacijos (t. y. periferinių kraujagyslių ligos indikacijos) dalis. Tačiau atliekant komitetui pateiktus tyrimus geriamojo dihidroergotoksino poveikis buvo vertinamas gydant labai skirtingo pobūdžio venų ligas: periferinės ir galvos smegenų kraujotakos nepakankamumą, lėtinę varikozinę egzema, *ulcus cruris*, venų varikozę, veninės kraujotakos nepakankamumą, galvos smegenų kraujagyslių pakitimus, paviršinių venų tromboflebitą, potromboflebitinius sindromus. Šie tyrimai buvo prastos metodologinės kokybės: jie buvo atliekami pagal nekontroliuojamo, atviro tyrimo modelį, aiškiai neapibrėžus nė vieno pirminio veiksmingumo kritinio atskaitos taško. Dėl šios priežasties CHMP negalėjo remdamasis šių tyrimų rezultatais parengti mokslinių išvadų dėl dihidroergotoksino naudos gydant periferinių kraujagyslių ligą, todėl padaryti išvadą dėl papildomo Reino sindromo gydymo nebuvo galimybės.

Dėl indikacijos „*papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas*“, pateikti septyni klinikiniai tyrimai. Visi šie seni tyrimai turėjo metodologinių trūkumų. Penki iš jų buvo nekontroliuojamo, atviro tyrimo modelio tyrimai, kurie buvo atliekami aiškiai neapibrėžus pirminio tikslinio veiksmingumo rodiklio ir su

pacientais, kuriems buvo diagnozuoti skirtingo pobūdžio akių sutrikimai. Rinkodaros leidimo turėtojo aprašyti du palyginamieji tyrimai (*Orma*, 1958 ir *Vannas*, 1958) buvo prastos metodologinės kokybės; taip pat nepateikta informacijos apie taikytą tyrimo modelį arba pacientų priskyrimą prie skirtingų tyrimo grupių atsitiktinės atrankos būdu. Be to, abiejuose tyrimuose dalyvavo nedaug pacientų ($n=48$ ir $n=62$) ir abu tyrimai buvo nedidelės trukmės (atitinkamai 1–5 ir 8 mėnesių), o trumpalaikių tyrimų nepakanka siekiant įvertinti lėtai progresuojančių ligų gydymo rezultatus. Remdamasis visais pateiktais dokumentais, CHMP priėjo prie išvados, kad šie tyrimai turi esminių metodologinių trūkumų, dėl kurių negalima padaryti išvados dėl preparato veiksmingumo.

Dėl indikacijos „*migreninio galvos skausmo profilaktika*“ pateiktose dviejose publikacijose aprašomas abipusiai aklas, preparatu su veikliąja medžiaga, o ne placebo kontroliuojamas dihidroergokriptino (dihidroergokriptinas sudaro trečdalį dihidroergotoksino) veiksmingumo tyrimas, kurį atliekant šis preparatas buvo lyginamas su propranololiu ir flunarizinu. Nepaisant to, kad propranololis ir flunarizinas yra pripažįstami kaip migrenos profilaktikos priemonės, atliekant šį tyrimą nebuvo suformuota placebo grupė, todėl padaryti išvados dėl dihidroergotoksino veiksmingumo taikant migrenos profilaktiką negalima.

Be to, 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 migreninio galvos skausmo profilaktiką. Remdamiesi klinicine patirtimi, grupės nariai nusprendė, kad nėra jokios ypatingos populiacijos, kuriai gydymas šia veikliąja medžiaga taikant migreninio galvos skausmo profilaktiką būtų naudingas. Todėl grupė laikėsi nuomonės, kad nėra jokios griežtai apibrėžtos populiacijos, kurios atsakas į gydymą standartinėmis profilaktinėmis priemonėmis nuo migrenos būtų nepatenkinamas ir kurios gydymui reikėtų šios medžiagos kaip pakaitinės ar paskutinės eilės gydymo priemonės.

Rinkodaros leidimo turėtojas nepateikė jokių duomenų indikacijai „*simptominis venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymas*“ pagrįsti, todėl CHMP negalėjo padaryti išvados dėl dihidroergotoksino veiksmingumo esant šiai indikacijai.

Klinikinis saugumas

Pripažįstama, kad paprastosios skalsės dariniai gali sukelti fibrozę, visų pirma širdies vožtuvų fibrozę. Literatūroje plačiai aprašoma fibrozės sąsaja su serotoninerгинių receptorių aktyvinimu, būtent paprastosios skalsės darinių poveikiu 5-HT_{2B} receptoriams. Dėl agonistinio poveikio 5-HT_{2B} receptoriams sužadinas ląstelių su šio receptoriaus išraiška proliferacinis atsakas ir mitogeniškumas, o tai paskatina fibrogenę. Apskritai nustatytus fibrozinių reakcijų atvejų dažnio skirtumus galima paaiškinti skirtingu serotoninerгинių 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 serotonino pernešėjui.

Duomenų apie užregistruotus fibrozės atvejus (n=9) nepakanka, kad būtų galima padaryti tvirtas išvadas, tačiau dihidroergotoksino gebėjimo sukelti fibrozines reakcijas retroperitoninėje, plaučių ir širdies srityse galimybės negalima atmesti atsižvelgiant į paprastosios skalsės darinių veikimo mechanizmą ir į tai, kad kai kuriais iš tų atvejų, kurie buvo vertinami, nebuvo nustatyta jokios kitos priežasties, kuri būtų galėjusi sukelti fibrozines reakcijas. Be kita ko, trys iš devynių atvejų, kurie buvo užregistruoti 2011 m. atliekant farmakologinio budrumo tyrimą Prancūzijoje, rodo, kad šiuo metu taikomų rizikos mažinimo priemonių nepakanka siekiant išvengti fibrozinų reakcijų pavojaus.

Be to, dihidroergotoksinas sudarytas iš dihidroergokriptino ir dihidroergokristino, kurie taip pat laikomi susijusiais su fibrozinų reakcijų sukėlimu.

Atsižvelgiant į šiuos duomenis ir remiantis farmakologiškai pagrįstu tikėtinumu, manoma, kad dihidroergotoksinas yra susijęs su fibrozinėmis reakcijomis. Be to, reikia atkreipti dėmesį į tokių nepageidaujamų reiškinių sunkumą, galimas mirtinas jų pasekmes ir į tai, kad ilgalaikis dihidroergotoksino vartojimas pagal patvirtintas indikacijas didina fibrozinio sutrikimo pavojų.

Pranešimų apie ergotizmo atvejus nepateikta, tačiau CHMP kilo abejonių dėl duomenų rinkimo metodo tinkamumo (t. y. atliktas tyrimas buvo neišsamus, todėl jo rezultatai nepatikimi). Konkrečiau, CHMP nurodė, kad be termino „ergotizmas“, kiti pavartoti rekomenduojami terminai (t. y. parestezija, skruzdėlių bėgiojimo ant odos pojūtis, dilgčiojimas, žarnyno/ galvos smegenų kraujagyslių/ periferinė/ liežuvio išemija, krūtinės angina, koronarinė širdies liga, krūtinės skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, šalčio pojūtis, trombozė, insultas, gangrena, nekrozė, kraujagyslių spindžio susiaurėjimas ir (arba) spazmai, cianozė, mialgija, mėšlungis, galūnių skausmas, galvos svaigimas, hipoastezija, tirpimas, galvos skausmas, sumišimas, haliucinacijos) taip pat susiję su ergotizmo simptomais. Be to, literatūroje paminėti sunkūs periferinių kraujagyslių susitraukimą skatinančių simptomų atvejai.

CHMP apsvaustė rinkodaros leidimo turėtojų pasiūlymus dėl rizikos mažinimo priemonių. Rinkodaros leidimo turėtojai pasiūlė pakeisti preparato receptų 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 dihidroergotoksinu, 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 dihidroergotoksino veiksmingumą, jokiomis aplinkybėmis negalima pateisinti pacientui kylančio fibrozės ir ergotizmo pavojaus.

Naudos ir rizikos santykis

Komitetas priėjo prie išvados, kad pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotoksino, naudos ir rizikos santykis taikant simptominių gydymą lėtiniu patologiniu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergantiems vyresnio amžiaus pacientams, taikant papildomą gydymą sergantiesiems Reino sindromu, taikant papildomą gydymą pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, taikant migreninio galvos skausmo profilaktiką bei simptominių venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymą nėra teigiamas.

Pakartotinio priimtos nuomonės nagrinėjimo procedūra

2013 m. birželio mėn. įvykusiame CHMP posėdyje patvirtinus komiteto nuomonę, gautas vieno iš procedūroje dalyvavusių rinkodaros leidimo turėtojų prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę. Pakartotinai nagrinėjant priimtą nuomonę, daugiausia dėmesio skirta pakartotiniam dihidroergotoksino naudos ir rizikos, jį vartojant pagal rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą apribotą indikaciją „*simptominis kognityviniu sutrikimu, išskyrus Alzheimerio ligą ir demenciją, sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas*“, santykio vertinimui.

CHMP peržiūrėjo visus turimus dihidroergotoksino naudai ir saugumui patvirtinti pateiktus duomenis ir apsvaistė minėtą rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą apribotą indikaciją.

CHMP atkreipė dėmesį, kad „*lėtinis kognityvinis sutrikimas, išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją*“ nėra bendrai patvirtinta patologinio sutrikimo, kurį būtų galima gydyti, apibrėžtis.

CHMP pakartojo, kad siekiant pagrįsti dihidroergotoksino veiksmingumą pateikti tyrimai buvo publikuoti 8-ame ir 9-ame dešimtmečiuose, dėl to kyla duomenų publikavimo objektyvumo stokos pavojus, be to, šie tyrimai turi keletą trūkumų. Iš tiesų pateikti tyrimai yra tokio skirtingo pobūdžio, kad negalima padaryti jokių tvirtų išvadų. CHMP laikėsi nuomonės, jog šie tyrimai nesuteikia tvirtų įrodymų, kurie patvirtintų dihidroergotoksino veiksmingumą pasiūlytoje tikslinėje populiacijoje. Be to, kadangi šie tyrimai atlikti prieš daugelį metų, atsižvelgiant į pažangą klinikinių tyrimų metodologijos srityje ir laikui bėgant įvykusius demencijos ir (arba) ikidemencinės būklės apibrėžties pokyčius, kyla abejonių dėl šių tyrimų metu taiktų metodų. Todėl tebėra neaišku, ar atrinktų klinikinių tyrimų metu tirta pacientų populiacija atitinka pasiūlytą indikaciją. Todėl abejonės dėl tirtos pacientų populiacijos nevienalytiškumo tebėra aktualios. Be to, tose populiacijoje, kuriose gauti teigiami tyrimo rezultatai, užregistruoti skirtingų įskales, pagal kurias siekiama įvertinti svarbius sutrikusios kognityvinės funkcijos aspektus, įtrauktų parametru pagerėjimo rodikliai. Tyrimų metu taikytos skalės daugiausia buvo pagrįstos subjektyviu vertinimu, o ne formaliu tyrimu. Skirtingų tyrimų metu gauti vertinimo pagal įvairius į šias vertinimo priemones įtrauktus komponentus rezultatai labai skiriasi, todėl negalima padaryti jokių bendrų išvadų nei dėl galimo poveikio dydžio, nei dėl klinikinės reikšmės.

Atsižvelgdamas į tai, kas nurodyta pirmiau, CHMP laikėsi nuomonės, jog pateiktais tyrimais negalima įrodyti, kad dihidroergotoksinas turi kliniškai svarbų poveikį kognityviniu sutrikimu sergantiems pacientams.

CHMP atkreipė dėmesį, kad vartojant dihidroergotoksina nustatytų nepageidaujamų reiškinių (t. y. retroperitoninės ir plaučių fibrozės, širdies vožtuvų pakitimų, ergotizmo) atvejų, apie kuriuos pranešė rinkodaros leidimo turėtojas, skaičius yra nedidelis. Tačiau CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad rinkodaros leidimo turėtojas pateikė informaciją tik apie savo produktą („Hydergine“) ir kad tikrovėje tokių atvejų skaičius gali būti didesnis, nei užregistruota. CHMP laikėsi nuomonės, kad nors dihidroergotoksino sukeltos fibrozinės reakcijos ir ergotizmas pasireiškia retai, šis preparatas tokią riziką kelia ir šie nepageidaujami reiškiniai yra sunkūs ir gali sukelti paciento mirtį.

CHMP susipažino su rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytomis rizikos mažinimo priemonėmis. Apskritai CHMP pakartojo, kad komiteto nuomone, rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakanka, siekiant veiksmingai sumažinti fibrozinių reakcijų ir ergotizmo pavojų. Fibrozinės reakcijos siejamos su ilgalaikiu paprastosios skalsės darinių vartojimu, ir nors vartojant dihidroergotoksina užregistruojama nedaug tokių nepageidaujamų reakcijų atvejų, ši rizika yra pakankamai rimta, todėl jos negalima nepaisyti, ypač atsižvelgiant į tai, kad ilgalaikis gydymas šiuo preparatu gali būti taikomas plačioje pacientų populiacijoje.

Be to, CHMP sušaukė dar vieną mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdį, kuris įvyko 2013 m. spalio 16 d. SAG vienabalsiai sutarė, kad nedemencinis kognityvinis sutrikimas (angl. *cognitive impairment no dementia*, CIND) nėra atskira klinikinė būklė, kad ilgainiui diagnostiniai kriterijai ir apibrėžtys pasikeitė ir kad ši formuluotė neatitinka šiuo metu kliniškai apibrėžtos grupės. Be to, SAG laikėsi nuomonės, kad rinkodaros leidimo turėtojo pateikti įrodymai yra prastos kokybės. SAG nuomone, *a priori* neatmetama galimybė, kad pagal dabartinius kriterijus šis vaistas gali būti veiksmingas tam tikrame tiksliai apibrėžtame pacientų pogrupyje, tačiau pagal pateiktą informaciją, kuri apima labai nevienalytę pacientų populiaciją ir labai skirtingus tyrimo rezultatų parametrus, to negalima nustatyti. Apskritai, tiriant vaisto poveikį pirminėse demencijos stadijose reikėtų įrodyti, kad jis gerina kognityvinę funkciją ir, be kita ko, lėtina demencijos progresavimą. SAG iš esmės nepritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytai indikacijai ir tikslinės populiacijos apibrėžtims.

Atsižvelgdamas į tai, kas nurodyta pirmiau, komitetas laikėsi nuomonės, kad gydymas dihidroergotoksina kelia retų, bet sunkių fibrozinių reakcijų ir ergotizmo atvejų pavojų. Komiteto nuomone, įrodymų, patvirtinančių kliniškai reikšmingą dihidroergotoksino veiksmingumą, jį vartojant pagal pasiūlytą indikaciją „*symptominis kognityvinis sutrikimas, išskyrus Alzheimerio ligą ir demenciją, sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas*“, yra labai nedaug. Todėl įrodyta nauda pacientams esant pasiūlytai indikacijai nėra didesnė už minėtą nustatytą riziką. Komitetas laikėsi nuomonės, kad pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakanka siekiant veiksmingai sumažinti iš kitų nepageidaujamų reiškinių išskirtų dviejų reakcijų (fibrozės ir ergotizmo) pavojų dihidroergotoksina vartojant pagal rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą plačią indikaciją. Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotoksino, naudos ir rizikos santykis taikant *simptominį kognityvinis sutrikimus, išskyrus Alzheimerio ligą ir demenciją, sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymą* nėra teigiamas.

Pagrindas sustabdyti rinkodaros leidimų galiojimą arba keisti jų sąlygas

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 leidimo turėtojų pateiktus duomenis ir priežastis bei mokslinių konsultacijų grupių posėdžių rezultatus;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad negalima atmesti galimos priežastinės fibrozinių reakcijų ar ergotizmo sąsajos su dihidroergotoksinu galimybės. Turimi duomenys iš esmės patvirtina esant tokių priežastinių ryšių. 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 ir rinkodaros leidimo turėtojo pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu pasiūlytą indikaciją vartojamo dihidroergotoksino veiksmingumą, yra labai nedaug, todėl galima šios medžiagos nauda pacientams esant šioms indikacijoms yra mažesnė už pirmiau minėtą riziką;
- komitetas nepakeitė savo nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotoksino, 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 ir vartojant šiuos preparatus pagal vėliau pasiūlytą indikaciją „*simptominis kognityviniu sutrikimu, išskyrus Alzheimerio ligą ir demenciją, sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas*“;
 - nėra teigiamas taikant papildomą gydymą sergantiems Reino sindromu;
 - nėra teigiamas taikant papildomą gydymą pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės;
 - nėra teigiamas taikant migreninio galvos skausmo profilaktiką.
 - nėra teigiamas taikant simptominių venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymą.

Dėl šios priežasties CHMP nepakeitė savo 2013 m. sausio 27 d. nuomonės, todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, rekomenduoja:

- keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotoksino, rinkodaros leidimo sąlygas, kad iš preparato informacinių dokumentų būtų išbrauktos toliau nurodytos indikacijos (konkrečios skirtingose šalyse patvirtintos skirtingų preparatų indikacijos formuluotės gali skirtis viena nuo kitos) ir atitinkami šių indikacijų paminėjimai, kai esama kitų suteikiant jų rinkodaros leidimą patvirtintų terapinių indikacijų:
 - simptominis lėtiniu pataloginiu kognityviniu ir neurosensoriniu sutrikimu (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas;
 - papildomas Reino (*Raynaud*) sindromo gydymas;

- papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas;
- migreninio galvos skausmo profilaktika;
- simptominis venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymas;
- sustabdyti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotoksino, rinkodaros leidimo galiojimą, jei nėra jokių kitų suteikiant rinkodaros leidimą patvirtintų jų indikacijų. Kad sustabdytas rinkodaros leidimo galiojimas būtų atnaujintas, rinkodaros leidimo turėtojai turi nustatyti konkrečią pacientų populiaciją, kurioje vaistinio preparato nauda būtų didesnė už jo keliamą riziką.