

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq jew is-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, kif applikabbli, b'kunsiderazzjoni tal-indikazzjonijiet approvati għal kull prodott

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom dihydroergotoxine (ara Anness I)

Fit-18 ta' Jannar 2012, Franza tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li ġejjin li fihom derivati tal-ergotina: dihydroergocryptine/cafeine, dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine u nicergoline. Wara reviżjoni nazzjonali tal-farmakovigilanza li saret fl-2011, notifikati spontanji ġodda rrapportati b'xi wħud minn dawk il-prodotti identifikaw każijiet serji ta' fibrozi u ergotiżmu u Franza kkunsidrat li dan it-tħassib għas-sigurtà mhuwiex megħlub mill-evidenza limitata ta' effikaċja. Is-CHMP għalhekk intalab jagħti l-fehma tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati fir-rigward tal-indikazzjonijiet imsemmija hawn taħt:

- Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)
- Kura anċillari ta' klawdikazzjoni intermittenti f'mard okklussiv arterji periferali sintomatiku (PAOD fi Stadju II)
- Kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud
- Kura anċillari ta' tnaqqis fil-preċiżjoni viżwali u disturbi fil-kamp viżiv preżumibbilment ta' oriġini vaskulari
- Retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari
- Profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja
- Ipotensjoni ortostatika
- Kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika

Dihydroergotoxine mesilate huwa alkaloidi tal-ergotina, magħruf ukoll bħala codergocrine mesilate u ergoloid mesilate, li huwa magħmul minn partijiet uguali ta' *mesilates* ta' dihydroergocornine, dihydroergocristine, u dihydroergocryptine. Il-mekkaniżmu primarju ta' azzjoni ta' dihydroergotoxine u *ergoloids* oħra attwalment mhuwiex magħruf. Jaġixxi bħala agonist għar-riċetturi dopaminergici u serotonergici u antagonist għal adrenoriċetturi alpha. Dihydroergotoxine jimmodula l-livelli tan-newrotrasmettitturi fis-sinapsi u jżid il-fluss tad-demem lill-moħħ; fil-passat, kien maħsub li l-mekkaniżmu tal-aħħar kien il-mod primarju ta' azzjoni li permezz tiegħu dihydroergotoxine jeżerċita effetti klinici.

Mill-indikazzjonijiet approvati tal-prodotti mediċinali li fihom dihydroergotoxine dawk li huma fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment u huma approvati f'mill-inqas Stat Membru wieħed huma dawn li ġejjin (it-test speċifiku tal-indikazzjoni jista' jvarja minn prodott għall-ieħor):

- Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)
- Kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud
- Kura anċillari ta' tnaqqis fil-preċiżjoni viżiva u disturbi fil-kamp viżiv preżumibbilment ta' oriġini vaskulari
- Profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja

- Kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika

Id-dimenzja u indikazzjonijiet relatati mad-dimenzja, kif ukoll il-kura akuta tal-emigranja, huma barra mill-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment.

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ipprezentaw id-dejta kollha disponibbli dwar l-effikaċja minn provi kliniċi u studji ta' osservazzjoni, inkluż dejta li saret disponibbli sa mill-ghoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali. L-MAHs ipprezentaw ukoll il-ħarsiet ġenerali u s-sommarji kritiċi tagħhom stess tar-rapporti spontani kollha ta' reazzjonijiet fibrotiċi (kardijaċi bi jew mingħajr ipertensjoni arterjali pulmonari, pulmonari, plewrali, peritoneali, retroperitoneali) u ergotizmu bil-prodotti mediċinali tagħhom li fihom derivati tal-ergotina. Ir-reviżjoni tad-dejta l-oħra kollha disponibbli (jiġifieri dejta mil-letteratura, dejta pre-klinika, u dejta klinika oħra inkluż studji epidemjoloġiċi) li kienet rilevanti għall-valutazzjoni tar-riskju ta' fibrozi kienet ipprovduta fejn possibbli.

Is-CHMP ikkunsidra t-totalità tad-dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja of dihydroergotoxine.

Effikaċja klinika

Mil-lat tal-effikaċja għall-indikazzjoni *"kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)"*, l-MAH ipprezentata dejta skont is-sub-oqsma tal-mard tal-funzjoni konjittiva: indeboliment ċerebrovaskulari b'arterjosklerozi, insuffiċjenza ċerebrovaskulari u puplesija; u kawżi oħra b'indeboliment tax-xjuħija/senili, indeboliment primarju jew mhux speċifikat b'mod ieħor, u s-sindromu organiku tal-moħħ. L-MAH ipprezenta għadd ta' dokumenti bi studji kliniċi dwar l-effikaċja, 2 reviżjonijiet (l-ittra medika, 1974, Mc Donald, 1979) u reviżjoni waħda ta' Cochrane (2009). Ir-reviżjoni ta' Cochrane mhijiex rilevanti għall-valutazzjoni peress li tiffoka fuq id-dimenzja u sintomi konsistenti mad-dimenzja.

Il-pubblikazzjonijiet dwar id-dejta klinika huma qodma (mill-1971 sal-1995). Il-maġġoranza ta' dawn id-dokumenti mhumiex rilevanti (pubblikazzjonijiet li ma ġewx sottomessi, l-istudji kienu b'tikketta miftuħa, mhux ikkontrollati bi placebo u/jew bl-użu ta' dihydroergotoxine mesilate ġol-vina).

Matul ir-reviżjoni, l-MAH issuġġerixxa li l-indikazzjoni tiġi ristretta għal 'kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)'. Fid-19-il studju kliniku li huma sostnuti li jappoġġjaw din l-indikazzjoni ristretta, u li kienu jinkludu popolazzjonijiet eteroġenji, xi wħud ma wrewx effetti sinifikanti ta' dihydroergotoxine. F'oħrajn, tjiebu biss b'mod sinifikanti ċerti punti tal-iskala li jevalwaw l-effikaċja. Kwistjonijiet bħal livell għoli ta' tluq bikri mill-istudju, kriterji mhux ċari jew suġġettivi ta' valutazzjoni u għadd baxx ta' pazjenti jipprekludu wkoll konklużjoni dwar l-effikaċja abbażi ta' din id-dejta.

Id-dijanjożtika u d-determinazzjoni tal-orijini tal-indeboliment konjittiv huma kompiti diffiċli għall-mediċina moderna. Bl-għodod attwali għall-valutazzjoni tal-pazjenti, id-distinzjoni bejn indeboliment konjittiv ħafif jew moderat u stadju bikri ta' Alzheimer jew ta' dimenzja oħra huwa diffiċli. F'każijiet bħal dawn, l-ghoti ta' dihydroergotoxine jista' jittardja l-ghoti ta' kura xierqa għad-dimenzja.

Is-CHMP innota li l-pazjenti li ħadu sehem fl-istudji ppreżentaw diversi sintomi jew dijanjożi putattiva, l-effett kien primarjament ivvalutat b'punteġġi suġġettivi, is-sintomi osservati kienu eteroġenji ħafna u r-riżultati ma kinux konsistenti tul l-istudji u d-dejta fit-tul mhijiex favur effetti ta' dihydroergotossine meta mqabbel mal-placebo. Is-CHMP kien għalhekk tal-fehma li ma setgħet tingħibed l-ebda konklużjoni dwar l-effikaċja ta' dihydroergotossine bħala "Kura sintomatika aġġuvanti ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)" jew f'indikazzjoni oħra.

Barra minn hekk, f'Diċembru 2012 fuq talba tas-CHMP tlaqqa' grupp xjentifiku konsultattiv (SAG) li matulu l-esperti ddiskutew, abbażi tal-esperjenza klinika tagħhom, jekk din is-sustanza għandhiex rwol fil-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja). Il-grupp enfasizza li l-indikazzjoni ddikjarata m'għadhiex tintuża fil-prattika klinika u li minn perspettiva klinika fil-preżent ma hemm l-ebda evidenza ta' ħtieġa terapewtika għal din is-sustanza attiva fil-kura ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali fl-anzjani.

Għall-indikazzjoni "*kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud*" is-CHMP innota li l-indikazzjoni ddikjarata mill-MAH hija marda vaskulari periferali u li f'xi Stati Membri, il-kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud hija approvata għal dihydroergotossine bħala parti minn din l-indikazzjoni aktar ġenerali (jiġifieri "mard vaskulari periferali"). Madankollu, l-istudji ppreżentati vvalutaw dihydroergotossine orali f'mard eteroġenju ħafna tal-vini: insuffiċjenza periferali u ċerebrovaskulari, ekżema varikuża kronika, ulcus cruris, vini varikużi, insuffiċjenza venuża, leżjonijiet vaskulari ċerebrali, tromboflebite tal-vini superfiċjali, sindromi post-tromboflebite. Dawn l-istudji kienu ta' kwalità metodoloġika batuta: mhux ikkontrollati, b'disinn miftuħ u mingħajr ebda endpoint definit sew tal-effikaċja primarja. Bħala konsegwenza, abbażi ta' dawn ir-riżultati tal-istudji ma kienx possibbli għas-CHMP li jiġbed konklużjonijiet xjentifiċi rigward il-benefiċċju ta' dihydroergotossine f'mard vaskulari periferali u sussegwentement ma setgħet tingħibed l-ebda konklużjoni għall-kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud.

Għall-indikazzjoni "*kura anċillari ta' tnaqqis fil-preċiżjoni viżiva u disturbi fil-kamp viżiv preżumibbilment ta' oriġini vaskulari*", ġew ippreżentati seba' studji kliniċi. Dawn l-istudji antiki kollha kellhom difetti metodoloġiċi. Ħamsa ma kinux ikkontrollati, kienu b'disinn miftuħ, mingħajr ebda objettiv primarju definit sew tal-effikaċja, u kienu saru fuq pazjenti b'disturbi okulari eteroġenji. Iż-żewġ studji komparattivi deskritti mill-MAH (Orma, 1958 u Vannas, 1958) kienu ta' kwalità metodoloġika dgħajfa; barra minn hekk ma hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar id-disinn eżatt jew il-każwalità fil-gruppi differenti ttestjati. Barra minn hekk, it-tnejn kienu jinkludu għadd żgħir ta' pazjenti (n=48 u n=62), it-tnejn kienu studji fuq perjodu qasir (1-5 xhur u 8 xhur, rispettivament) u t-tul qasir tagħhom mhuwiex meqjus adegwat biex jiġi vvalutat l-eżitu ta' marda li tipprogressa bil-mod. Abbażi tad-dokumentazzjoni ġenerali pprovduta, is-CHMP ikkonkluda li l-istudji jbatu minn nuqqasijiet metodoloġiċi sostanzjali li jipprekludu kwalunkwe konklużjoni dwar l-effikaċja tal-prodott.

Għall-indikazzjoni "*profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja*", żewġ pubblikazzjonijiet jiddeskrivu studju bi blindaġġ doppju, attiv, mhux ikkontrollat bi placebo dwar l-effett ta' dihydroergocryptine

(dihydroergotoxine huwa magħmul minn terz ta' dihydroergocryptine) meta mqabbel ma' propranolol u flunarizine. Minkejja l-fatt li propranolol u flunarizine huma rikonoxxuti fil-profilassi tal-emigranja, innuqqas ta' grupp ta' placebo ma jippermettix li ssir konklużjoni dwar l-effikaċja ta' dihydroergotoxine fil-profilassi tal-emigranja.

Barra minn hekk, f'Diċembru 2012 fuq talba tas-CHMP tlaqqa' grupp xjentifiku konsultattiv (SAG) li matulu l-esperti ddiskutew, abbażi tal-esperjenza klinika tagħhom, jekk din is-sustanza għandhiex rwol fil-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja. Abbażi tal-esperjenza klinika l-grupp ikkunsidra li ma teżisti l-ebda popolazzjoni speċjali li tista' tibbenefika mill-kura b'din is-sustanza attiva fil-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja. Għalhekk, il-grupp kien tal-fehma li ma hemmx popolazzjoni definita b'mod ċar, li ttrispjond b'mod insodisfaċenti għall-kura standard tal-profilassi tal-emigranja, fejn hemm ħtieġa terapewtika għal din is-sustanza bħala kura alternattiva/tal-aħħar linja.

L-ebda dejta ma giet ippreżentata b'appoġġ tal-indikazzjoni "*kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika*" u bħala konsegwenza l-ebda konklużjoni dwar l-effikaċja ma setgħet tingħibed mis-CHMP.

Sigurtà klinika

Derivattivi tal-ergotina huma rikonoxxuti li kapaċi jinduċu fibrozi, b'mod partikulari fibrozi tal-valv tal-qalb. Ir-relazzjoni bejn il-fibrozi u l-attivazzjoni tar-riċetturi serotonerġiċi, b'mod partikulari riċetturi ta' 5-HT_{2B} minn derivati tal-ergotina giet deskritta b'mod estensiv fil-letteratura. L-agoniżmu għal riċetturi ta' 5-HT_{2B} jinduċi rispons proliferattiv u mitogeniċità taċ-ċelloli li jesprimu dan ir-riċettur li jwassal għal fibrogenesis. B'mod ġenerali, l-affinità varjabbli għal riċetturi serotonerġiċi bid-derivati differenti tal-ergotina u d-dożi terapewtiċi użati jistgħu jispjegaw id-differenzi osservati fir-rati ta' notifika għar-reazzjonijiet fibrotiċi. Għalhekk, anke jekk farmakoloġikament huwa ferm plawsibbli li d-derivati tal-ergotina li jaġixxu bħala agonisti tar-riċettur ta' 5-HT_{2B} jistgħu jinduċu mard "serotonerġiku" tal-valv simili għal dak ikkawżat minn tumuri karċinojdi jew leżjonijiet fibrotiċi ta' tessuti oħra, għandu jinfakkar li xi derivati tal-ergotina mhumieq agonisti tar-riċettur ta' 5-HT_{2B}. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi mekkaniżmi oħra li jinduċu l-fibrozi, li jissuggerixxi rabta kawżali bejn il-fibrozi u l-agoniżmu ta' riċetturi ta' 5-HT_{2A} u 5-HT_{1B} u anke effett plawsibbli fuq it-trasportatur ta' serotonin.

Id-dejta mill-każijiet ta' fibrozi irrapportati (n=9) hija limitata sabiex jingħibdu konklużjonijiet sodi, madankollu, il-kapaċità ta' dihydroergotoxine li jinduċi reazzjonijiet fibrotiċi, lokalizzati fiż-żona retroperitonali, pulmonari u tal-qalb ma tistax tiġi eskluża speċjalment abbażi tan-nuqqas ta' xi etjoloġija oħra għal xi wħud mill-każijiet ivvalutati u l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' derivattivi tal-ergotina. Barra minn hekk, tlieta mid-disa' każijiet ġew irrapportati matul l-istħarriġ Franċiż ta' Farmakoviġilanza li sar fl-2011 li juri li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji attwalment fis-seħħ mhumieq biżżejjed biex jipprevjenu r-riskju ta' reazzjonijiet fibrotiċi.

Barra minn hekk, dihydroergotoxine huwa magħmul minn dihydroergocryptine u dihydroergocristine li huma meqjusin ukoll li huma assoċjati mal-induzzjoni ta' reazzjonijiet fibrotiċi.

Abbażi ta' din id-dejta u abbażi tal-plawsibilità farmakoloġika, dihydroergotoxine huwa meqjus li huwa assoċjat ma' reazzjonijiet fibrotiċi. Barra minn hekk is-severità ta' dawn l-effetti avversi, l-eżitu fatali

possibbli tagħhom u ż-żieda fir-riskju biex pazjent jiżviluppa disturb fibrotiku bl-użu fit-tul skont l-indikazzjonijiet awtorizzati għandhom jiġu enfasizzati.

L-ebda rapport ta' ergotizmu ma ġie rrapportat, madankollu, is-CHMP kellu tħassib dwar l-adeqwatezza tal-metodu tal-ġbir tad-dejta (jiġifieri ma kienx eżawrjenti u għalhekk inkonklussiv). B'mod aktar speċifiku, is-CHMP iddikjara li apparti minn "ergotizmu" termini ppreferuti oħra huma relatati wkoll ma' sintomi ta' ergotizmu (jiġifieri parestesija, formikazzjoni, tnefnim, iskemija intestinali/ċerebrovaskulari/periferali/tal-ilsien, anġina pectoris, koronaropatija, uġiġħ toraċiku, nawżja, rimettar, dijarea, uġiġħ addominali, sensazzjoni ta' kesħa, trombożi, puplesija, kankrena, nekrozi, vazokostrizzjoni/važospazmu, ċijanożi, mijalġja, bughawwieġ, uġiġħ fl-estrematajiet, vertiġini, ipoestesija, tnefnim, uġiġħ ta' ras, konfużjoni, allucinazzjonijiet). Barra minn hekk, fil-letteratura ġew irrapportati każijiet severi ta' sintomi vasokostriġġenti periferali.

Is-CHMP ikkunsidra l-proposti tal-MAHs għal miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji. Dawn kienu jinkludu tibdil tal-istatus tal-preskrizzjoni, li t-tul tal-kura tiġi limitata f'ċerti kundizzjonijiet, il-kontraindikazzjoni tal-prodott f'pazjenti b'fibrozi pre-eżistenti jew b'rabta ma' mediċini oħra, il-ħruġ ta' DHPC li tenfasizza r-riskju, lista ta' kontroll għal dawk li jippreskrivu, u studju farmakologiku in vitro għall-affinità tar-riċetturi tas-subklassi ta' 5-HT mal-prodott. Għalkemm uħud mill-miżuri proposti jistgħu jgħinu fl-identifikazzjoni ta' pazjenti b'fibrozi pre-eżistenti, medikazzjoni konkomitanti rilevanti u f'riskju akbar, il-Kumitat enfasizza li dawn mhumiex biżżejjed biex jiġi evitat li xi pazjenti jiżviluppaw fibrozi u ergotizmu waqt il-kura.

B'mod ġenerali, is-CHMP kien tal-fehma li meta titqies id-dejta limitata ħafna dwar l-effikaċja l-ebda sitwazzjoni ma tista' tiġi ġustifika li pazjent jiġi espost għar-riskju ta' fibrozi u ergotizmu.

Bilanċ tal-benefiċċju –riskju

Il-Kumitat ikkonkluda li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti li fihom dihydroergotoxine mhuwiex favorevoli għall-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja), għall-kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud, għall-kura anċillari ta' tnaqqis fil-preċiżjoni viżiva u disturbi fil-kamp viżiv preżumibbilment ta' oriġini vaskulari, għall-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja u għall-kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika.

Proċedura ta' eżami mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tal-opinjoni tas-CHMP matul il-laqqgħa tas-CHMP ta' Ġunju 2013, waslet talba għal eżami mill-ġdid minn wieħed mill-MAHs involuti fil-proċedura. Il-kamp ta' applikazzjoni tal-eżami mill-ġdid iffoka fuq ir-rivalutazzjoni tal-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' dihydroergotoxine fl-indikazzjoni ristretta proposta mill-MAH li hija *"kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv fl-anzjani, minbarra l-marda ta' Alzheimer u d-dimenzja"*.

Is-CHMP irreveda d-dejta kollha disponibbli b'appoġġ tal-benefiċċju u s-sigurtà dwar dihydroergotoxine u kkunsidra l-indikazzjoni ristretta msemmija hawn fuq proposta mill-MAH.

Is-CHMP enfazizza li “*indeboliment konjittiv kroniku minbarra l-marda ta’ Alzheimer u tipi oħra ta’ dimenzja*” mhijiex meqjusa definizzjoni aċċettata b’mod ġenerali ta’ kundizzjoni patoloġika li għandha l-għan biex tgawdi mill-kura.

Is-CHMP tenna li l-istudji ppreżentati b’appoġġ għall-effikaċja ta’ dihydroergotoxine ġew ippubblikati fis-sebghinijiet u t-tmeninijiet, bir-riskju konsegwenti għal preġudizzju tal-pubblikazzjoni, u għandhom bosta limitazzjonijiet. Tabilhaqq, l-eterogeneità tal-istudji ppreżentati hija tali li l-ebda konklużjoni soda ma tista’ tingibed. Is-CHMP ikkunsidra li dawn l-istudji ma pprovdewx evidenza robusta li tappoġġa l-effikaċja ta’ dihydroergotoxine fil-popolazzjoni fil-mira proposta. Barra minn hekk, il-fatt li dawn l-istudji saru bosta snin ilu jqajjem tħassib metodoloġiku meta jitqiesu l-avvanzi fil-metodi fir-riċerka klinika u t-tibdil fid-definizzjoni ta’ dimenzja/ kundizzjonijiet qabel id-dimensja maż-żmien. Għalhekk tibqa inċertezza dwar jekk il-popolazzjoni studjata fl-istudji kliniċi magħżula hijiex rappreżentattiva tal-indikazzjoni proposta. Għalhekk, għad baqa’ tħassib dwar l-eterogeneità tal-popolazzjoni studjata. Barra minn hekk, daww li rrapportaw riżultati pożittivi qed jiddikjaraw titjib f’parametri differenti fi skali maħsuba biex jaqdbu aspetti importanti ta’ konjizzjoni indebolita. L-iskali li ntużaw kienu fil-maġġoranza bbażati fuq valutazzjoni suġġettiva minflok ittestjar formali. Ir-riżultat fil-komponenti differenti inkluzi f’dawn l-ghodod ta’ valutazzjoni jvarjaw b’mod konsiderevoli bejn l-istudji u l-ebda konklużjoni ġenerali ma tista’ tingibed la dwar id-daqs tal-effetti possibbli u lanqas dwar ir-rilevanza klinika.

Fid-dawl ta’ dan ta’ hawn fuq, is-CHMP kien tal-fehma li l-istudji ppreżentati ma setgħux juru li dihydroergotoxine għandu effett klinikament rilevanti fuq pazjenti b’indeboliment konjittiv.

Is-CHMP innota li l-inċidenza ta’ avvenimenti avversi (jiġifieri fibrozi retroperitoneali, fibrozi pulmonari, valvulopatija kardijaka, ergotiżmu) irrapportati mill-MAH b’dihydroergotoxine hija baxxa. Madankollu, is-CHMP innota wkoll li l-MAH ipprova informazzjoni biss għall-prodott tagħhom (Hydergine) u li hemm probabbiltà ta’ nuqqas ta’ rapportar. Is-CHMP ikkunsidra li, għalkemm ir-riskju ta’ reazzjonijiet fibrotiċi u ergotiżmu assoċjati ma’ dihydroergotoxine huwa rari, huwa stabbilit u dawn huma avvenimenti avversi severi b’possibbiltà ta’ eżitu fatali.

Is-CHMP ħa nota tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji proposti mill-MAH. B’mod ġenerali, is-CHMP tenna li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji proposti mill-MAH mhumiex meqjusin mill-Kumitat li jnaqqsu r-riskju ta’ reazzjonijiet fibrotiċi u ergotiżmu b’mod effettiv. Reazzjonijiet fibrotiċi huma marbuta mal-użu kroniku ta’ derivattivi tal-ergotina u għalkemm ir-rata ta’ rapportar għal dihydroergotoxine hija baxxa, ir-riskju huwa serju biżżejjed biex ma jiġix imwarrab b’mod partikulari meta jitqies l-użu potenzjali tiegħu f’kura fit-tul f’popolazzjoni wiesgħa ta’ pazjenti.

Barra minn hekk, is-CHMP sejjaħ laqgħa oħra tal-grupp xjentifiku konsultattiv (SAG) li saret fis-16 ta’ Ottubru 2013. Is-SAG qabel unanimament li ma hemm l-ebda entità klinika distinta għal indeboliment konjittiv mingħajr dimenzja (CIND), li l-kriterji u d-definizzjonijiet dijanjostiċi nbidlu maż-żmien u li din il-formulazzjoni ma tikkorrispondix għal grupp attwalment definit b’mod kliniku. Is-SAG ikkunsidra wkoll li l-evidenza ppreżentata mill-MAH kienet ta’ kwalità batuta. Fil-fehma tas-SAG, mhux eskluż *a priori* li l-medicina tista’ tkun effikaċi f’sottogrupp ta’ pazjenti definiti sew skont kriterji attwali, iżda dan ma jistax jiġi ddeterminat abbażi tal-informazzjoni pprovduta, li tinkludi popolazzjoni ta’ pazjenti eteroġenji ħafna u l-parametri tal-eżitu tal-istudju. B’mod ġenerali, medicina investigata fl-istadji prodromali tad-dimensja tkun teħtieġ turi titjib fil-funzjoni konjittiva, u addizzjonalment, l-

ittardjar tal-progressjoni għad-dimensja. B'mod ġenerali, is-SAG ma qabilx mal-indikazzjoni u d-definizzjonijiet tal-popolazzjoni fil-mira proposti mill-MAH.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat ikkunsidra li hemm riskju ta' reazzjonijiet fibrotiċi rari imma severi u ergotiżmu assoċjati mal-kura b'dihydroergotossine. Il-Kumitat huwa tal-fehma li l-evidenza għal effikaċja klinikament sinifikanti ta' dihydroergotossine fl-indikazzjoni proposta "*kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv fl-anzjani, minbarra l-marda ta' Alzheimer u d-dimensja*" hija limitata ħafna. Għalhekk il-benefiċċju muri għall-pazjenti fl-indikazzjoni proposta ma jegħlibx ir-riskju identifikat hawn fuq. Il-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji proposti ma kinux meqjusa mill-Kumitat li b'mod effettiv inaqqsu r-riskju għaž-żewġ reazzjonijiet enfasizzati (fibrozi u ergotiżmu) fl-indikazzjoni wiesgħa proposta mill-MAH. Għalhekk, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti li fihom dihydroergotossine għall-"*kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv fl-anzjani, minbarra l-marda ta' Alzheimer u d-dimensja*" mhuwiex favorevoli.

Raġunijiet għas-sospensjoni / varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina fl-indikazzjonijiet ikkonċernati.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta ġenerali sottomessa u r-raġunijiet ipprovduti mill-MAHs u r-riżultat tal-grupp konsultattiv xjentifiku.
- Il-Kumitat ikkunsidra li ma tistax tiġi eskluża rabta kawżali potenzjali bejn reazzjonijiet fibrotiċi jew ergotiżmu u dihydroergotossine. Dejta disponibbli fil-fatt tindika relazzjoni kawżali bħal din. Is-serjetà ta' dawn l-effetti avversi u l-eżitu fatali possibbli tagħhom huwa enfasizzat.
- Il-Kumitat huwa tal-fehma li l-evidenza għal effikaċja klinikament sinifikanti ta' dihydroergotossine fl-indikazzjonijiet attwalment ivvalutati kif ukoll fl-indikazzjoni proposta mill-MAH fl-eżami mill-ġdid hija limitata ħafna, u għalhekk il-benefiċċju potenzjali għal pazjenti f'dawn l-indikazzjonijiet huwa megħlub mir-riskju identifikat hawn fuq.
- Il-Kumitat żamm l-opinjoni tiegħu li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti li fihom dihydroergotossine:
 - Mhuwiex favorevoli għall-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimensja) u fl-indikazzjoni tal-aħħar proposta '*kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv fl-anzjani, minbarra l-marda ta' Alzheimer u d-dimensja*'.
 - Mhuwiex favorevoli għall-kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud.
 - Mhuwiex favorevoli għall-kura anċillari ta' tnaqqis fil-preċiżjoni viżiva u disturbi fil-kamp viżiv preżumibbilment ta' oriġini vaskulari.
 - Mhuwiex favorevoli għall-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja.
 - Mhuwiex favorevoli għall-kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika.

Għalhekk, is-CHMP żamm l-opinjoni tiegħu tas-27 ta' Ġunju 2013 u għaldaqstant, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE is-CHMP jirrakkomanda:

- Il-varjazzjoni lit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom dihydroergotoksin msemija fl-Anness I, it-tneħħija tal-indikazzjonijiet ta' hawn taħt mill-
Informazzjoni dwar il-Prodott (il-formulazzjoni speċifika tal-indikazzjoni tista' tvarja minn prodott għall-ieħor u minn pajjiż għall-ieħor) kif ukoll kwalunkwe referenza rilevanti għall-dawn l-indikazzjonijiet, meta jkun hemm indikazzjonijiet terapewtiċi oħra approvati bħala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom:
 - Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja).
 - Kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud.
 - Kura anċillari ta' tnaqqis fil-preċiżjoni viżiva u disturbi fil-kamp viżiv preżumibbilment ta' oriġini vaskulari.
 - Profilassi tal-uġiġh ta' ras tal-emigranja.
 - Kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika.
- Is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom dihydroergotoksin msemija fl-Anness I fil-każ li ma jkun hemm l-ebda indikazzjoni oħra approvata bħala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom. Sabiex is-sospensjoni titneħħa, l-MAHs għandhom jidentifikaw popolazzjoni speċifika ta' pazjenti li għalihom il-benefiċċji tal-prodott mediċinali huma akbar mir-riskju.