

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe oraz podstawy zmian warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, jeżeli dotyczy, z uwzględnieniem zatwierdzonych wskazań dla każdego produktu**

## Wnioski naukowe

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających dihydroergokrystynę (patrz Aneks I)

Dnia 18 stycznia 2012 r. Francja rozpoczęła procedurę arbitrażu zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dla następujących produktów leczniczych zawierających pochodne sporyszu: dihydroergokryptyna/kofeina, dihydroergokrystyna, dihydroergotamina, dihydroergotoksyna i nicergolina. Po przeprowadzeniu krajowej oceny nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w 2011 r. w nowych spontanicznych zgłoszeniach dotyczących niektórych z tych produktów stwierdzono ciężkie przypadki zwłóknienia i zatrucia sporyszem. Z tego względu francuskie organy uznały, że ograniczone dane dotyczące skuteczności nie przeważają nad tymi obawami dotyczącymi bezpieczeństwa. Z tego względu Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) został poproszony o wydanie opinii odnośnie tego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających pochodne sporyszu należy utrzymać, zmienić, zawiesić czy wycofać w odniesieniu do niżej przedstawionych wskazań:

- objawowe leczenie przewlekłego patologicznego pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wykluczeniem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia),
- leczenie wspomagające chromania przestankowego w przebiegu objawowej choroby zarostowej tętnic obwodowych (stadium II PAOD),
- leczenie wspomagające zespołu Raynauda,
- leczenie wspomagające spadku ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia o prawdopodobnej etiologii naczyniowej,
- ostre retinopatie o etiologii naczyniowej,
- profilaktyka migrenowych bólów głowy,
- niedociśnienie ortostatyczne,
- objawowe leczenie niewydolności żylna-limfatycznej.

Dihydroergokrystyna jest częściowym agonistą receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych, zmniejszającym aktywność ośrodków współczulnych i odpowiada za działanie adrenolityczne na obwodzie połączone ze zwiększonym napięciem ściany naczyń. Ponadto wywiera działanie farmakologiczne na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne, co prowadzi do interesującego wpływu na metabolizm w mózgu. Jest dostępna w skojarzeniu z raubazyną, która jest lekiem adrenolitycznym i sympatykolytycznym, działającym hamująco na ośrodki współczulne. Powoduje spadek ciśnienia krwi i wzrost obwodowego przepływu krwi. Jej działanie jest przede wszystkim wynikiem blokowania receptorów  $\alpha_1$ . W Europie dihydroergokrystyna jest także dostępna w skojarzeniu z etofiliną.

Z zatwierdzonych wskazań stosowania produktów leczniczych zawierających dihydroergokrystynę wskazania podlegające niniejszej procedurze wyjaśniającej i zatwierdzone w co najmniej jednym państwie członkowskim są następujące (konkretne sformułowania zawarte we wskazaniu mogą się różnić zależnie od produktu):

- objawowe leczenie przewlekłego patologicznego pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wykluczeniem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia),
- leczenie wspomagające spadku ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia o prawdopodobnej etiologii naczyniowej,
- ostre retinopatie o etiologii naczyniowej

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) przedłożyły wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności z badań klinicznych i badań obserwacyjnych, także dane, które pojawiły się od czasu uzyskania wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podmioty odpowiedzialne także przedłożyły własne oceny i krytyczne podsumowania wszystkich spontanicznych raportów dotyczących reakcji zwłóknieniowych (ze strony serca z obecnością tętniczego nadciśnienia płucnego lub bez, ze strony płuc, opłucnej, otrzewnej, regionu pozaotrzewnowego itp.) oraz zatrucia sporyszem przez produkowane przez nie produkty lecznicze zawierające pochodne sporyszu. O ile było to możliwe, dostarczono przegląd wszystkich pozostałych danych (np. dane z piśmiennictwa, dane z badań przedklinicznych oraz inne dane kliniczne, w tym z badań epidemiologicznych), które były istotne w odniesieniu do oceny ryzyka rozwoju zwłóknienia.

CHMP wziął pod uwagę wszystkie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dihydroergokrystyny.

### Skuteczność kliniczna

Podmioty odpowiedzialne przedłożyły 27 odniesień z piśmiennictwa w celu potwierdzenia skuteczności stosowania dihydroergokrystyny we wskazaniu „*objawowe leczenie przewlekłego patologicznego pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wykluczeniem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia)*”. W tej grupie 18 prac dotyczyło badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo, 2 dotyczyły badań z grupą kontrolną otrzymującą czynny lek, a 7 dotyczyło badań prowadzonych metodą otwartej próby.

W grupie 6 badań z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo 5 badań zostało uznanych przez CHMP jako badania nieistotne, ponieważ definicja rozpoznania nie była wystandaryzowana, nie wybrano głównego kryterium skuteczności w ocenie wielowymiarowej, liczba pacjentów na grupę była niewielka (od 47 do 65), a czas trwania leczenia był krótki (2 i 3 miesiące). Wyniki są niejednorodne i niespójne. CHMP stwierdził, że na podstawie tych badań nie można wyciągać żadnych wniosków dotyczących skuteczności. W najnowszym badaniu (Vellas 1998, nieopublikowane), które pojawiło się po przyznaniu pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zastosowano wystandaryzowaną definicję rozpoznania (konieczność stwierdzenia u pacjentów umiarkowanej utraty pamięci, wynik badania MMSE [Mini-Mental State Examination] > 25 oraz całkowity wynik > 38 i < 70 w samodzielnie wypełnianym kwestionariuszu Mac Naira i Kahna oceniającym trudności w wykonywaniu codziennych czynności) oraz określono *a priori* główne kryterium skuteczności (samodzielnie wypełniany kwestionariusz Mac Naira i Kahna oraz test Gröbera i Buschke'go). Niemniej jednak w tym badaniu charakteryzującym się standardem jakości o odpowiedniej metodologii zaobserwowano jedynie nieistotną różnicę między grupą stosującą dihydroergokrystynę + raubazynę a grupą placebo.

Przeprowadzono 3 badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo, a populacja badań liczyła 200-240 pacjentów. W grupie tych 3 badań w publikacjach autorstwa Lazzaroniego i wsp. oraz Arandy i wsp. stwierdzono wyższość względem placebo, natomiast w badaniu autorstwa Vellasa i wsp. wykazano skuteczność podobną do placebo.

Są także 2 dalsze badania autorstwa Hugonota i wsp. z populacją liczącą 114-127 pacjentów, przy czym w obu wykazano wyższość względem placebo. W sześciu nadających się do oceny badaniach z populacją poniżej 100 pacjentów zaobserwowano podobne wyniki.

O ile uznaje się, że terminologia medyczna stosowana obecnie i w przeszłości różni się i że dane należy oceniać, uwzględniając ten aspekt, objawy kliniczne otępienia są wynikiem różnych procesów patofizjologicznych, co sprawia, że zbieranie i porównywanie danych nie jest łatwe, zwłaszcza w sytuacji, gdy w poszczególnych badaniach stosowane są nieco odmienne kryteria włączenia.

Wszystkie przedstawione dane oceniono oraz rozważono i chociaż można je zinterpretować jako wyniki sugerujące istnienie niewielkiej skuteczności dihydroergokrystyny w „*leczeniu przewlekłego pogorszenia czynności poznawczych u osób w podeszłym wieku*”, nie można stwierdzić, że skuteczność została w sposób wystarczający wykazana ze względu na niespójności danych pochodzących z dużych badań.

W grudniu 2012 r. na prośbę CHMP zebrała się naukowa grupa doradcza (ang. scientific advisory group, SAG) i w ramach grupy na podstawie swoich doświadczeń klinicznych eksperci dyskutowali, czy ta substancja może odgrywać rolę w objawowym leczeniu przewlekłego patologicznego pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wykluczeniem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia). Grupa podkreśliła, że to wskazanie nie jest już stosowane w praktyce klinicznej oraz że z klinicznego punktu widzenia nie ma obecnie dowodów na to, że istnieje terapeutyczna konieczność stosowania tej substancji czynnej w leczeniu pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku.

W przypadku wskazań „*leczenie wspomagające spadku ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia o prawdopodobnej etiologii naczyniowej*” oraz „*ostre retinopatie o etiologii naczyniowej*” CHMP stwierdził, że wyniki z kilku badań przedklinicznych wskazujące na istnienie działania podawanych miejscowo dawek dihydroergokrystyny są niewystarczające, aby wspierać stosowanie dihydroergokrystyny jako leku obniżającego ciśnienie śródgałkowe (IOP) u ludzi lub w leczeniu jakiegokolwiek schorzenia oka o prawdopodobnej etiologii naczyniowej. Ponadto wskazano, że miejscowe zakraplanie dihydroergokrystyny znajduje się poza zakresem niniejszej procedury. CHMP również wspominał

stanowisko jednego z podmiotów odpowiedzialnych, że ze względu na ograniczenia dostępnych danych nie można podtrzymać wskazania do stosowania leku w oku.

### **Bezpieczeństwo kliniczne**

Uważa się, że pochodne sporyszu mogą powodować zwłóknienie, w szczególności zwłóknienie zastawek serca. Związek między zwłóknieniem a aktywacją receptorów serotoninerгіcznych, zwłaszcza receptorów 5-HT<sub>2B</sub> przez pochodne sporyszu, jest szeroko opisywany w literaturze. Działanie agonistyczne wobec receptorów 5-HT<sub>2B</sub> wywołuje odpowiedź proliferacyjną i mitogenność komórek z ekspresją tych receptorów, co prowadzi do powstawania zwłóknienia. Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie zmiennego powinowactwa do receptorów serotoninerгіcznych różnych pochodnych sporyszu i stosowanych dawek terapeutycznych można tłumaczyć zaobserwowane różnice wskaźników powiadomień dla reakcji zwłóknieniowych. Dlatego nawet jeżeli z farmakologicznego punktu widzenia jest wysoce prawdopodobne, że pochodne sporyszu będące agonistami receptorów 5-HT<sub>2B</sub> mogą wywoływać „serotoninerгіczną” chorobę zastawek podobną do tej, która jest wywoływana przez guzy rakowiaka lub zmiany zwłóknieniowe innych tkanek, należy pamiętać, że niektóre pochodne sporyszu nie są agonistami receptorów 5-HT<sub>2B</sub>. Dlatego nie można wykluczyć występowania innych mechanizmów odpowiedzialnych za zwłóknienie, co sugeruje istnienie związku przyczynowego między zwłóknieniem a działaniem agonistycznym wobec receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>1B</sub> oraz możliwy wpływ na transporter serotoniny.

Dane pochodzące ze zgłoszonych przypadków zwłóknienia (n=12) wskazują na to, że dihydroergokrystyna może wywoływać reakcje zwłóknieniowe, przede wszystkim umiejscowione w obszarze płuc, na co wskazuje także występująca u niektórych pacjentów poprawa po odstawieniu leku. Można także podejrzewać, że liczba zgłoszonych przypadków jest mniejsza niż w rzeczywistości, ponieważ lek jest na rynku od dłuższego czasu i zwłóknienie jest wspomniane jako działanie niepożądane w ulotce produktu.

Nawet jeżeli w niektórych przypadkach podawano jednocześnie leki zakłócające (o których wiadomo, że powodują reakcje zwłóknieniowe), nie można wykluczyć istnienia związku między zaobserwowanymi reakcjami zwłóknieniowymi a leczeniem dihydroergokrystyną. Dlatego należy także podkreślić, że otrzymano zgłoszenia informujące o zmniejszeniu zasięgu blaszek zwłóknieniowych długi czas po odstawieniu dihydroergokrystyny, poprawie zdrowia po odstawieniu dihydroergokrystyny i pozytywnych wynikach ponownego zastosowania (ponowne pojawienie się objawów po ponownym podaniu leku). Wskazuje to na istnienie związku przyczynowego między zwłóknieniem a dihydroergokrystyną.

Dodatkowo w literaturze znajduje się jeden przypadek zwłóknienia przestrzeni zaotrzewnowej (dotyczący blaszki zwłóknieniowej) i w badaniu przeprowadzonym rok po odstawieniu dihydroergokrystyny stwierdzono znaczny ubytek blaszki zwłóknieniowej, co CHMP uznał za potwierdzenie istnienia związku przyczynowego między zaobserwowanym zwłóknieniem przestrzeni zaotrzewnowej a dihydroergokrystyną.

Na podstawie tych danych oraz na podstawie farmakologicznego prawdopodobieństwa uznaje się, że dihydroergokrystyna jest związana z rozwojem reakcji zwłóknieniowych. Ponadto należy podkreślić ciężkość takich reakcji niepożądanych, ich możliwy skutek śmiertelny oraz zwiększone u pacjenta ryzyko rozwoju zaburzeń zwłóknienia w długim czasie stosowania zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami.

Ponadto na podstawie zgłoszonych przypadków nie można wykluczyć występowania zwężenia naczyń wywołanego przez dihydroergokrystynę.

CHMP rozważył propozycje podmiotów odpowiedzialnych dotyczące środków minimalizacji ryzyka. Obejmują one ograniczenie czasu trwania leczenia w niektórych schorzeniach, przeciwwskazanie produktu u pacjentów z wcześniej istniejącym zwłóknieniem lub w powiązaniu z innymi lekami, wydanie komunikatu DHPC podkreślającego ryzyko, listy kontrolnej dla osób przepisujących leki oraz farmakologicznego badania *in vitro* dotyczącego powinowactwa podklasy receptorów 5-HT do leku. Chociaż niektóre proponowane środki mogą pomóc w identyfikacji pacjentów z wcześniej istniejącym zwłóknieniem, stosujących jednocześnie istotne leki i z grupy podwyższonego ryzyka, komitet wskazał, że są one niewystarczające, aby u niektórych pacjentów uniknąć rozwoju zwłóknienia i zatrucia sporyszem w trakcie leczenia.

Ogólnie rzecz biorąc, CHMP uznał, że żadna sytuacja nie może usprawiedliwiać narażenia pacjenta na ryzyko rozwoju zwłóknienia i zatrucia sporyszem ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów zawierających dihydroergokrystynę nie jest korzystny zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE w przypadku objawowego leczenia przewlekłego patologicznego pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wykluczeniem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia), w przypadku leczenia wspomagającego spadku ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia o prawdopodobnej etiologii naczyniowej oraz w przypadku ostrych retinopatii o etiologii naczyniowej.

### **Podstawy zmiany/zawieszenia warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył procedurę określoną w art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w przypadku produktów leczniczych zawierających pochodne sporyszu w danych wskazaniach.
- Komitet rozpatrzył wszystkie przedstawione dane przedłożone przez podmioty odpowiedzialne oraz wyniki dostarczone przez naukową grupę doradczą.
- Komitet stwierdził, że nie można wykluczyć potencjalnego związku przyczynowego między reakcjami zwłóknieniowymi lub zatruciem sporyszem a dihydroergokrystyną. W rzeczywistości dostępne dane wskazują na istnienie takiego związku przyczynowego. Należy podkreślić ciężkość takich reakcji niepożądanych i ich możliwe skutki śmiertelne.
- Komitet jest zdania, że dowody na klinicznie istotną skuteczność dihydroergokrystyny w obecnie określonych wskazaniach są bardzo ograniczone i dlatego wyżej określone zagrożenia przewyższają potencjalne korzyści dla pacjentów w przypadku tych wskazań.
- Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów zawierających dihydroergokrystynę:
  - nie jest korzystny w przypadku objawowego leczenia przewlekłego patologicznego pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wykluczeniem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia),
  - nie jest korzystny w przypadku leczenia wspomagającego spadku ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia o prawdopodobnej etiologii naczyniowej,
  - nie jest korzystny w przypadku ostrych retinopatii o etiologii naczyniowej.

W związku z powyższym zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE Komitet zaleca:

- Zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających dihydroergokrystynę wspomnianych w Aneksie I, usunięcie poniższych wskazań z ulotki produktu (konkretne sformułowania zastosowane we wskazaniu mogą się różnić zależnie od produktu i kraju), a także wszelkie istotne odniesienia do tych wskazań w ulotce produktu, jeżeli istnieją inne wskazania terapeutyczne zatwierdzone jako część odpowiedniego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
  - Objawowe leczenie przewlekłego patologicznego pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wykluczeniem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia).
  - Leczenie wspomagające spadku ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia o prawdopodobnej etiologii naczyniowej.

- Ostre retinopatie o etiologii naczyniowej.
- Zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających dihydroergokrystynę wspomnianych w Aneksie I, jeżeli żadne inne wskazania nie zostały zatwierdzone w ramach danego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Aby znieść zawieszenie, podmiot odpowiedzialny musi określić konkretną populację pacjentów, w której korzyści stosowania produktu przewyższają stwierdzone ryzyko.