

Aneks II

Wnioski naukowe oraz podstawy zmian warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, o ile ma to zastosowanie, z uwzględnieniem zatwierdzonych wskazań dla każdego produktu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających dihydroergokryptynę/kofeinę (patrz Aneks I)

Dnia 18 stycznia 2012 r. Francja rozpoczęła procedurę arbitrażową zgodnie z artykułem 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 roku 2011 stwierdzono nowe, spontaniczne raporty zgłoszone dla niektórych z tych produktów, w których przedstawiono ciężkie przypadki zwołóknienia i zatrucia sporyszem. Z tego względu francuskie organy uznały, że ograniczone dane dotyczące skuteczności nie przeważają nad obawami dotyczącymi bezpieczeństwa. Z tego względu Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) został poproszony o przekazanie opinii, 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 demencji)
- 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 bóli głowy
- Niedociśnienie ortostatyczne
- Objawowe leczenie niewydolności żylna-limfatycznej

Dihydroergokryptyna jest alkaloidem sporyszu charakteryzującym się działaniem agonistycznym wobec receptorów dopaminergicznych D2 i częściowym działaniem agonistycznym wobec receptorów D1. Wykazano, że u szczurów dihydroergokryptyna aktywuje systemy enzymów antyoksydacyjnych, które podlegają zmianom fizjologicznym w trakcie starzenia. Jest dostępna w skojarzeniu z kofeiną, która może poprawiać wchłanianie tego alkaloidu sporyszu w przewodzie pokarmowym.

Z zatwierdzonych wskazań stosowania produktów leczniczych zawierających dihydroergokryptynę wskazania podlegające niniejszej procedurze wyjaśniającej i zatwierdzone w co najmniej jednym państwie członkowskim są następujące (konkretne słowa 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 demencji)
- Leczenie wspomagające zespołu Raynauda

Dihydroergokryptyna należąca do klasy produktów leczniczych zawierających pochodne sporyszu objęta niniejszą procedurą jest zarejestrowana dla powyższych wskazań jedynie we Francji i jedynie w skojarzeniu z kofeiną od roku 1979. Produkty zawierające tylko dihydroergokryptynę są zarejestrowane

w innych państwach członkowskich UE, ale ich wskazania nie należały do zakresu niniejszej procedury wyjaśniającej (np. choroba Parkinsona) i zostały wykluczone z niniejszej oceny.

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 pierwotnego 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 literaturowe, dane z badań przedklinicznych oraz inne dane kliniczne, w tym z badań epidemiologicznych), które były istotne w odniesieniu do oceny ryzyka rozwoju zwłóknienia.

Komitet CHMP uznał, że dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dihydroergokryptyny/kofeiny są kompletne.

Skuteczność kliniczna

Ogólnie rzecz biorąc, dla wskazania „objawowe leczenie przewlekłego patologicznego pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wykluczeniem choroby Alzheimera i innych demencji)” podmioty odpowiedzialne dostarczyły 6 publikacji (z okresu od 1983 r. do 1998 r.), charakteryzujących się odpowiednim schematem (badania z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo) wspierające twierdzenie o skuteczności oraz jedno badanie dotyczące pogorszenia czynności poznawczych na tle naczyniowym, które nie zostało dalej omówione. Liczba pacjentów może zostać uznana za wystarczającą w 4 badaniach (146, 203, 155 i 324 pacjentów) oraz za niską w 2 badaniach (50 i 49 pacjentów). Czas trwania tych badań był krótki (2 lub 3 miesiące), jak dla wskazania obejmującego chorobę przewlekłą. U pacjentów włączonych do większości tych badań stwierdzono bardzo różne objawy bez wystandaryzowanego rozpoznania. W 2 badaniach u pacjentów stwierdzono kliniczne rozpoznanie łagodnego zespołu organicznego mózgu (etap 2-3 ogólnej skali deterioracji [ang. Global Deterioration Scale]) (badanie Scarzella) oraz wczesny etap starczej deterioracji mózgu bez demencji lub ciężkiego uzależnienia od środowiska, na podstawie kryteriów DSM-III (badanie Babeau). To ostatnie rozpoznanie nie jest już zawarte w DSM-IV-TR. Wyniki nie były jednorodne i między badaniami nie było spójności. Ogólnie rzecz biorąc, komitet CHMP uznał, że ze względu na wady metodologiczne i brak głównego punktu końcowego skuteczności nie ma możliwości wyciągnięcia wniosków dotyczących skuteczności klinicznej lub wsparcia wskazania zawierającego wystandaryzowane rozpoznanie.

W grudniu 2012 r. na prośbę komitetu 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 demencji). 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 wskazania „*leczenie wspomagające zespołu Raynauda*” wszystkie badania przedłożone w celu wsparcia tego wskazania zostały uznane przez komitet CHMP jako badania o niewystarczającej jakości metodologicznej (czyli bez grupy kontrolnej, prowadzone metodą otwartej próby, z małą liczbą pacjentów (n=20-37)). Do badań włączono młodszych i starszych pacjentów (18-78 lat) z idiopatycznymi zespołami kończyn. Tylko w jednym badaniu (badanie Vinckiera) wspomniano niewielką

grupę pacjentów cierpiących na powiązaną chorobę układową. Kliniczne punkty końcowe skuteczności były liczne i niejednorodne, przy czym nie określono głównego punktu końcowego skuteczności. W badaniach oceniano głównie objawy czynnościowe, parametry kapilaroskopowe i pletyzmograficzne, których istotność kliniczna została uznana za wątpliwą przez komitet CHMP. Wydaje się, że istnieją korzyści leczenia u około 55-75% pacjentów, ale komitet CHMP doszedł do wniosku, że wyniki te są w rzeczywistości trudne do interpretacji z klinicznego punktu widzenia i nie są wiarygodne ze względu na metodologiczne ograniczenia badań. Z tego względu wiarygodność i kliniczna istotność wyników badania są wątpliwe i nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków na temat skuteczności produktu.

Bezpieczeństwo kliniczne

Uważa się, że pochodne sporyszu mogą powodować zwłóknienie, w szczególności zwłóknienie zastawek serca. Związek między zwłóknieniem a aktywacją receptorów serotonergicznymi, zwłaszcza receptorów 5-HT_{2B}, przez pochodne sporyszu jest szeroko opisywany w literaturze. Działanie agonistyczne wobec receptorów 5-HT_{2B} indukuje odpowiedź proliferacyjną i mitogenność komórek z ekspresją tych receptorów, co prowadzi do powstawania zwłóknienia. Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie zmiennego powinowactwa do receptorów serotonergicznymi 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_{2B} mogą indukować „serotonergiczną” 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_{2B}. Dlatego nie można wykluczyć występowania innych mechanizmów odpowiedzialnych za zwłóknienie, co sugeruje istnienie związku przyczynowego między zwłóknieniem a działaniem agonistycznym wobec receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{1B} oraz możliwy wpływ na transporter serotoniny.

Dane uzyskane ze zgłoszonych przypadków zwłóknienia (n=3) są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć jakiegokolwiek pewne wnioski, niemniej jednak nie można wykluczyć ryzyka, uwzględniając zaobserwowaną poprawę po odstawieniu dihydroergokryptyny/kofeiny w jednym z trzech zgłoszonych przypadków zwłóknienia płuc, które się rozwinęło po podaniu zalecanej dawki dobowej. Można także podejrzewać, że liczba zgłoszonych przypadków jest mniejsza niż w rzeczywistości, ponieważ lek jest na rynku od dłuższego czasu i zwłóknienie jest wymienione jako działanie niepożądane w ulotce produktu.

Dane dostarczone w trakcie procedury wyjaśniającej zgodnie z artykułem 31 w latach 2007-2008 (EMA/H/A-31/881) dotyczące dihydroergokryptyny wykazały, że podejrzewano, iż kilka przypadków zwłóknienia płuc, serca lub przestrzeni zaotrzewnowej było związanych z leczeniem dihydroergokryptyną stosowaną w leczeniu choroby Parkinsona (co obejmuje dawki pięciokrotnie wyższe). Należy zauważyć, że jeden z wyżej wspomnianych trzech przypadków zwłóknienia zgłoszono w 2009 r. (czyli po zakończeniu poprzedniej procedury arbitrażowej), co pokazuje, że środki minimalizacji ryzyka wdrożone w tamtym okresie nie są wystarczające, aby wykluczyć istnienie ryzyka.

Na podstawie tych danych oraz na podstawie farmakologicznego prawdopodobieństwa uznaje się, że dihydroergokryptyna 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.

W odniesieniu do zatrucia sporyszem we francuskiej bazie danych organu ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii znajduje się kilka przypadków, w których dihydroergokryptyna/kofeina była podejrzanym lekiem pod kątem objaw zatrucia sporyszem. Brak takich raportów przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne zaniepokoił komitet CHMP co do

sposobu gromadzenia danych. Uwzględniając kilka zgłoszonych przypadków zwężenia naczyń oraz strukturę farmakologiczną tego produktu zawierającego pochodną alkaloidu sporyszu, nie można wykluczyć zatrucia sporyszem.

Komitet CHMP rozważył propozycje podmiotów odpowiedzialnych dotyczące środków minimalizacji ryzyka. Obejmują one zmianę statusu przepisywania leku, 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, komitet 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.

Bilans korzyści-ryzyka

Komitet uznał, że bilans korzyści-ryzyka dla produktów zawierających dihydroergokryptynę/kofeinę nie jest korzystny zgodnie z artykułem 116 dyrektywy 2001/83/WE dla objawowego leczenia przewlekłego patologicznego pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wykluczeniem choroby Alzheimera i innych demencji) oraz dla leczenia wspomagającego zespołu Raynauda.

Podstawy zmian/zawieszenia warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę określoną w artykule 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 dihydroergokryptyną/kofeiną. 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 dihydroergokryptyny/kofeiny w obecnie określonych wskazaniach są bardzo ograniczone i dlatego wyżej określone zagrożenia przewyższają potencjalne korzyści dla pacjentów w przypadku tych wskazań.
- Komitet uznał, że bilans korzyści-ryzyka dla produktów zawierających dihydroergokryptynę/kofeinę:
 - nie jest korzystny dla objawowego leczenia przewlekłego patologicznego pogorszenia czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wykluczeniem choroby Alzheimera i innych demencji),
 - nie jest korzystny dla leczenia wspomagającego zespołu Raynauda.

W związku z powyższym zgodnie z artykułem 116 dyrektywy 2001/83/WE komitet CHMP zaleca:

- Zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających dihydroergokryptynę/kofeinę wspomnianych w Aneksie I, usunięcie poniższych wskazań z ulotki produktu (konkretne słowa 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 demencji),
 - Leczenie wspomagające zespołu Raynauda.
- Zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających dihydroergokryptynę/kofeinę wspomnianych w Aneksie I, jeżeli żadne inne wskazania nie zostały zatwierdzone w ramach danego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Aby znieść zawieszenie, podmioty odpowiedzialne muszą określić konkretną populację pacjentów, w której korzyści stosowania produktu przewyższają zidentyfikowane ryzyko.