

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub, w stosownych przypadkach, zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem zatwierdzonych wskazań do stosowania każdego z produktów

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających dihydroergotoksynę (patrz aneks I)

W dniu 18 stycznia 2012 r. Francja wszczęła procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczącą produktów leczniczych zawierających następujące pochodne alkaloidów sporyszu: dihydroergokryptynę/kofeinę, dihydroergokrystynę, dihydroergotaminę, dihydroergotoksynę oraz nicergolinę. W następstwie krajowego przeglądu przeprowadzonego w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w 2011 r. pojawiły się nowe spontaniczne zgłoszenia związane z niektórymi z tych produktów, w których zidentyfikowano ciężkie przypadki zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem), w związku z czym Francja uznała, że ograniczone dowody potwierdzające skuteczność tych produktów nie przewyższają obaw związanych z bezpieczeństwem ich stosowania. W związku z powyższym zwrócono się do CHMP o wydanie opinii, czy przyznane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających pochodne alkaloidów sporyszu powinny być utrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane w odniesieniu do niżej wymienionych wskazań:

- leczenie objawowe przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji),
- leczenie wspomagające chromania przestankowego w przebiegu objawowej niedrożności tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial occlusive disease, PAOD; stadium II),
- leczenie wspomagające zespołu Raynauda,
- leczenie wspomagające pogorszenia ostrości widzenia oraz zaburzeń pola widzenia, prawdopodobnie o podłożu naczyniowym,
- ostre retinopatie o podłożu naczyniowym,
- profilaktyka migrenowego bólu głowy,
- niedociśnienie ortostatyczne,
- leczenie objawowe niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych.

Mesylan dihydroergotoksyny jest alkaloidem sporyszu znanym również jako mesylan kodergokryny i mesylan ergoloidu, złożonym w równych częściach z mesylanów dihydroergokorniny, dihydroergokrystyny i dihydroergokryptyny. Pierwotny mechanizm działania dihydroergotoksyny i innych ergoloidów nie został dotąd wyjaśniony. Substancja ta działa jako agonista receptorów dopaminergicznych i serotoninergicznych oraz jest antagonistą receptorów alfa-adrenergicznych. Dihydroergotoksyna moduluje stężenie neuroprzekaźników synaptycznych i zwiększa dopływ krwi do mózgu. Niegdyś uważano, że ten drugi mechanizm jest pierwotnym mechanizmem, dzięki któremu dihydroergotoksyna wykazuje działanie kliniczne.

Tematem niniejszej procedury arbitrażowej są następujące spośród zatwierdzonych wskazań do stosowania produktów leczniczych zawierających dihydroergotoksynę, które zatwierdzono w co najmniej jednym państwie członkowskim (pomiędzy produktami mogą wystąpić różnice w treści poszczególnych wskazań):

- leczenie objawowe przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji),
- leczenie wspomagające zespołu Raynauda,
- leczenie wspomagające pogorszenia ostrości widzenia oraz zaburzeń pola widzenia, prawdopodobnie o podłożu naczyniowym,
- profilaktyka migrenowego bólu głowy,
- leczenie objawowe niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych.

Leczenie demencji i wskazań z nią związanych, a także doraźne leczenie migreny nie wchodzą w zakres niniejszej procedury arbitrażowej.

Podmioty odpowiedzialne przedłożyły wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności leku, które uzyskano w badaniach klinicznych i obserwacyjnych, w tym dane udostępnione po przyznaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podmioty odpowiedzialne przedłożyły także własne przeglądy i krytyczne podsumowania dotyczące wszystkich spontanicznych zgłoszeń przypadków reakcji zwłóknienia (zwłóknienia mięśnia sercowego z tętniczym nadciśnieniem płucnym lub bez niego, zwłóknienia płuc, opłucnej, otrzewnej, zwłóknienia pozaotrzewnowego itd.) oraz silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem), związanych z produktami leczniczymi zawierającymi pochodne alkaloidów sporyszu. W przypadkach, w których było to możliwe, przedłożono również przegląd wszystkich innych dostępnych danych (tj. danych z piśmiennictwa, danych przedklinicznych oraz innych danych klinicznych, w tym pochodzących z badań epidemiologicznych), które były istotne dla oceny ryzyka wystąpienia zwłóknienia.

CHMP rozpatrzył całość dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dihydroergotoksyny.

Skuteczność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące skuteczności we wskazaniu „leczenie objawowe przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji)” z podziałem na podobszary chorób związanych z funkcjami poznawczymi, takich jak upośledzenie czynności mózgowo-naczyniowych z miażdżycą, niewydolność mózgowo-naczyniowa i udar mózgu oraz inne przyczyny występowania upośledzeń u osób starszych/upośledzeń starczych, pierwotne lub inne określone upośledzenia, a także organiczny zespół mózgowy. Podmiot odpowiedzialny przedłożył kilka artykułów z wynikami badań klinicznych dotyczących skuteczności, 2 artykuły przeglądowe (The Medical Letter, 1974; Mc Donald, 1979) i jeden przegląd Cochrane'a (2009). Przegląd Cochrane'a nie może zostać uwzględniony w ocenie, ponieważ skupiono się w nim na demencji i objawach jej odpowiadających.

Publikacje zawierające dane kliniczne są przestarzałe (pochodzą z okresu od 1971 r. do 1995 r.). Większość z tych artykułów nie może zostać uwzględniona (nie zostały przedłożone do publikacji lub opisują badania otwarte, badania bez grupy kontrolnej otrzymującej placebo i/lub badania z użyciem mesylanu dihydroergotoksyny podawanego dożylnie).

Podczas procedury ponownej oceny podmiot odpowiedzialny zasugerował ograniczenie wskazania do „leczenia objawowego przewlekłego upośledzenia funkcji poznawczych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji)”. W 19 badaniach klinicznych, których rola w uzasadnieniu tego ograniczenia jest dyskusyjna i które obejmowały zróżnicowane populacje, w kilku przypadkach nie stwierdzono istotnego działania dihydroergotoksyny. Inne badania wykazały, że tylko określone punkty skali służącej do oceny skuteczności uległy istotnej poprawie. Problemy związane z wysokim odsetkiem pacjentów przerywających leczenie, niejasnymi lub subiektywnymi kryteriami oceny i niewielką liczbą pacjentów wykluczają wyciągnięcie wniosków dotyczących skuteczności na podstawie tych danych.

Diagnostyka i ustalenie podłoża upośledzenia funkcji poznawczych to trudne zadanie dla współczesnej medycyny. Przy obecnie dostępnych narzędziach oceny odróżnienie łagodnego lub umiarkowanego upośledzenia funkcji poznawczych od choroby Alzheimera we wczesnym stadium lub innego typu demencji jest trudne. W takich przypadkach podawanie dihydroergotoksyny może opóźnić zastosowanie odpowiedniego leczenia demencji.

CHMP stwierdził, że u pacjentów objętych badaniami występowały różne objawy lub domniemane rozpoznanie, a działanie leku oceniano z wykorzystaniem subiektywnych metod oceny. Objawy były bardzo zróżnicowane, wyniki badań nie były jednolite, a długoterminowe badania skuteczności nie przyniosły wyników korzystnych dla dihydroergotoksyny w porównaniu z placebo. W związku z tym CHMP wyraził opinię, że nie można wyciągnąć wniosków na temat skuteczności dihydroergotoksyny w „objawowym leczeniu adjuwantowym przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji)”.

Ponadto na wniosek CHMP w grudniu 2012 r. odbyło się posiedzenie naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group, SAG), w trakcie którego w oparciu o własną praktykę kliniczną eksperci omówili kwestię, czy substancja ta odgrywa rolę w leczeniu objawowym przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji). Grupa podkreśliła, że omawiane wskazanie nie jest już uwzględniane w praktyce klinicznej i z klinicznego punktu widzenia brak jest dowodów na istnienie potrzeby stosowania tej substancji czynnej w leczeniu upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych.

CHMP uznał, że proponowane przez podmiot odpowiedzialny wskazanie „leczenie wspomagające zespołu Raynauda” jest chorobą naczyń obwodowych oraz że w niektórych państwach członkowskich dihydroergotoksyna jest zatwierdzona w leczeniu wspomagającym zespołu Raynauda jako części bardziej ogólnego wskazania (tj. „choroby naczyń obwodowych”). Jednak w przedstawionych badaniach dokonano oceny skuteczności dihydroergotoksyny przyjmowanej doustnie w leczeniu zróżnicowanych chorób żył, takich jak: niewydolność mózgowo-naczyniowa, przewlekły wyprysk żylny, owrzodzenie goleni, żylaki, niewydolność żylna, uszkodzenia naczyń mózgowych, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych oraz zespoły pozakrzepowe. Badania zostały przeprowadzone według metodyki o niskiej jakości: bez grupy kontrolnej, metodą próby otwartej i bez dobrze zdefiniowanego pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności. W rezultacie w oparciu o wyniki tych

badan CHMP nie był w stanie wyciągnąć wniosków dotyczących korzyści ze stosowania dihydroergotoksyny w chorobie naczyń obwodowych i w leczeniu wspomagającym zespołu Raynauda.

Przedłożono wyniki siedmiu badań klinicznych obejmujących wskazanie „leczenie wspomagające pogorszenia ostrości widzenia oraz zaburzeń pola widzenia, prawdopodobnie o podłożu naczyniowym”. Wszystkie te badania były obarczone uchybieniami metodologicznymi. Pięć z nich przeprowadzono bez udziału grupy kontrolnej, metodą próby otwartej i bez dobrze zdefiniowanego pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności u pacjentów ze zróżnicowanymi zaburzeniami widzenia. Dwa badania porównawcze opisane przez podmiot odpowiedzialny (Orma, 1958 i Vannas, 1958) przeprowadzono według metodyki o niskiej jakości. Ponadto brak jest informacji na temat dokładnego projektu badania lub randomizacji w różnych badanych grupach. Dodatkowo oba badania obejmowały niewielką liczbę pacjentów ($n=48$ i $n=62$) i były krótkoterminowe (odpowiednio 1–5 miesięcy i 8 miesięcy). Krótki czas trwania tych badań uważa się za niewłaściwy do przeprowadzenia oceny wyników w przypadku chorób wolno postępujących. W oparciu o całość dostarczonej dokumentacji CHMP uznał, że badania były obarczone znaczącymi brakami metodologicznymi, które wykluczają wyciągnięcie wniosków dotyczących skuteczności produktu.

W odniesieniu do wskazania „profilaktyka migrenowego bólu głowy” w dwóch publikacjach opisano badanie aktywne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby bez grupy kontrolnej, w którym porównano działanie dihydroergokryptyny (dihydroergotoksyna składa się w jednej trzeciej z dihydroergokryptyny) z propranololem i flunaryzyną. Choć propranolol i flunaryzyna są stosowane w profilaktyce migreny, brak grupy kontrolnej przyjmującej placebo nie pozwala na wyciągnięcie wniosków na temat skuteczności dihydroergotoksyny w profilaktyce migreny.

Ponadto na wniosek CHMP w grudniu 2012 r. odbyło się posiedzenie naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group, SAG), w trakcie którego w oparciu o własną praktykę kliniczną eksperci omówili kwestię, czy substancja ta odgrywa rolę w profilaktyce migrenowego bólu głowy. W oparciu o praktykę kliniczną członkowie grupy naukowej uznali, że nie istnieje żadna specjalna grupa pacjentów, która mogłaby odnieść korzyści z leczenia z użyciem tej substancji czynnej w profilaktyce migrenowego bólu głowy. W związku z tym grupa była zdania, że nie istnieje ściśle określona populacja pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie w profilaktyce migreny, którzy potrzebują leczenia z zastosowaniem tej substancji jako leczenia alternatywnego/leczenia ostatniego rzutu.

Nie przedłożono żadnych danych uzasadniających wskazanie „leczenie objawowe niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych” i w związku z tym CHMP nie był w stanie wyciągnąć wniosków na temat skuteczności leku w powyższym wskazaniu.

Bezpieczeństwo kliniczne stosowania

Uznaje się, iż pochodne alkaloidów sporyszu mogą wywoływać zwłóknienia, w szczególności zwłóknienie zastawek serca. W piśmiennictwie obszernie opisano związek pomiędzy zwłóknieniem a aktywacją receptorów serotoninergetycznych, zwłaszcza receptorów 5-HT_{2B}, przez pochodne alkaloidów sporyszu. Działanie agonistyczne w stosunku do receptorów 5-HT_{2B} wywołuje odpowiedź proliferacyjną oraz mitogenność komórek wykazujących ekspresję tego receptora, co prowadzi do zwłóknienia.

Podsumowując, obserwowane różnice w zgłaszalności przypadków reakcji zwłóknienia można wyjaśnić odmiennym powinowactwem różnych pochodnych alkaloidów sporyszu podawanych w różnych dawkach leczniczych do receptorów serotoninergicznych. W związku z tym, choć z farmakologicznego punktu widzenia bardzo możliwe jest, że działające jako agoniści receptora 5-HT_{2B} pochodne alkaloidów sporyszu mogą wywoływać „serotoninergiczną” chorobę zastawek podobną do choroby wywoływanej przez rakowiaki lub zmiany zwłóknieniowe innych tkanek, należy pamiętać, że niektóre pochodne alkaloidów sporyszu nie są agonistami receptorów 5-HT_{2B}. W związku z tym nie można wykluczyć innych mechanizmów prowadzących do zwłóknienia, co wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zwłóknieniem a działaniem agonistycznym względem receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{1B}, jak również możliwym wpływem na transporter serotoniny.

Dane dotyczące przypadków zwłóknienia (n=9) są ograniczone i uniemożliwiają wyciągnięcie niepodważalnych wniosków. Jednak nie można wykluczyć zdolności dihydroergotoksyny do wywoływania reakcji zwłóknienia w obszarach pozaozrownowym, płucnym i mięśnia sercowego w oparciu o brak innych przyczyn w niektórych ocenionych przypadkach oraz ze względu na mechanizm działania pochodnych alkaloidów sporyszu. Ponadto obecne działania służące zminimalizowaniu ryzyka w niewystarczający sposób zapobiegają ryzyku wystąpienia reakcji zwłóknienia, o czym świadczy zgłoszenie trzech na dziewięć przypadków w trakcie badań przeprowadzonych w 2011 r. we Francji w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Dodatkowo dihydroergotoksyna składa się z dihydroergokryptyny i dihydroergokrystyny, które są również związane z wywoływaniem reakcji zwłóknienia.

Na podstawie tych danych oraz prawdopodobieństwa farmakologicznego uważa się, że dihydroergotoksyna ma związek z reakcjami zwłóknienia. Należy podkreślić ciężkie nasilenie tego typu działań niepożądanych, ich możliwy skutek śmiertelny oraz zwiększone ryzyko wystąpienia u pacjenta zwłóknienia związanego z długotrwałym stosowaniem leku w zatwierdzonych wskazaniach.

Choć nie zgłoszono przypadków silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem), CHMP zakwestionował prawidłowość metody gromadzenia danych (tzn. metoda ta nie była wyczerpująca, dlatego wyniki są niejednoznaczne). Dokładniej CHMP uznał, że oprócz terminu „silne zwężenie naczyń (zatrucie sporyszem)” istnieją inne preferowane terminy związane z jego objawami (tj. parestezja, mrowienie, niedokrwienie jelit/naczyń mózgowych/naczyń obwodowych/języka, dusznica bolesna, choroba wieńcowa, ból w klatce piersiowej, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, uczucie zimna, zakrzepica, udar mózgu, zgorzel, martwica, zwężenie/skurcz naczyń krwionośnych, sinica, mialgia, kurcze mięśni, ból kończyn, zawroty głowy, osłabienie czucia, drętwienie, ból głowy, dezorientacja, halucynacje). W literaturze dodatkowo odnotowano poważne przypadki wystąpienia objawów zwężenia światła naczyń obwodowych.

CHMP rozważył zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne działania służące zminimalizowaniu ryzyka. Obejmują one zmianę zasad wydawania leku, ograniczenie czasu trwania leczenia w określonych warunkach, wprowadzenie przeciwwskazania do stosowania u pacjentów z występującym wcześniej zwłóknieniem lub łącznie z innymi lekami, rozesłanie pisma do personelu medycznego (DHPC) podkreślającego ryzyko, utworzenie listy kontrolnej dla lekarzy przepisujących lek oraz

przeprowadzenie badania farmakologicznego in vitro dotyczącego powinowactwa podklasy receptorów 5-HT do produktu. Choć niektóre z zaproponowanych działań mogłyby być pomocne w identyfikacji pacjentów z występującym wcześniej zwłóknieniem, istotnych leków stosowanych jednocześnie oraz zwiększonego ryzyka, Komitet podkreślił, że są one niewystarczające do uniknięcia zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem) u niektórych pacjentów w trakcie leczenia.

Podsumowując, CHMP wyraził opinię, iż biorąc pod uwagę bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności, narażenie pacjenta na ryzyko wystąpienia zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem) nie jest uzasadnione w żadnym przypadku.

Stosunek korzyści do ryzyka

Komitet stwierdził, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających dihydroergotoksynę w leczeniu objawowym przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji), w leczeniu wspomagającym zespołu Raynauda, w leczeniu wspomagającym pogorszenia ostrości widzenia oraz zaburzeń pola widzenia, prawdopodobnie o podłożu naczyniowym, w profilaktyce migreny oraz w leczeniu objawowym niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych nie jest korzystny.

Procedura ponownej oceny

W następstwie wydania przez CHMP opinii na posiedzeniu w czerwcu 2013 r. jeden z podmiotów odpowiedzialnych biorących udział w procedurze przedłożył wniosek o ponowne zbadanie sprawy. We wniosku skupiono się na ponownej ocenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania dihydroergotoksyny w ograniczonym wskazaniu zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny, obejmującym „leczenie objawowe upośledzenia funkcji poznawczych u osób starszych z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji”.

CHMP dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych wykazujących korzyści i bezpieczeństwo stosowania dihydroergotoksyny oraz rozważył powyższe ograniczone wskazanie zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny.

CHMP podkreślił, że „przewlekłe upośledzenie funkcji poznawczych z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji” nie jest powszechnie przyjętą definicją stanu patologicznego będącego celem leczenia.

CHMP powtórzył, że przedstawione badania wykazujące skuteczność dihydroergotoksyny opublikowano w latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych, przez co obarczone są one ryzykiem stroniczości i miały one pewne ograniczenia. Zróżnicowanie przedłożonych badań rzeczywiście uniemożliwia wyciągnięcie niepodważalnych wniosków. CHMP uznał, że badania te nie dostarczyły przekonujących dowodów wykazujących skuteczność dihydroergotoksyny w zaproponowanej grupie docelowej. Ponadto fakt, iż badania przeprowadzono wiele lat temu, wzbudza wątpliwości dotyczące metodologii, biorąc pod uwagę postępy w metodach prowadzenia badań klinicznych i zmiany w definicji demencji/chorób poprzedzających demencję na przestrzeni lat. Dlatego nie jest jasne, czy populacja badana w wybranych badaniach klinicznych jest reprezentatywna dla zaproponowanego wskazania. W związku z tym wątpliwości dotyczące zróżnicowania badanej populacji pozostają aktualne. Dodatkowo

przedstawione korzystne wyniki wskazują na poprawę różnych parametrów w skalach oceny, które mają obejmować ważne aspekty dotyczące upośledzenia funkcji poznawczych. Wykorzystane skale oceny były oparte przede wszystkim na subiektywnej ocenie, a nie na testach formalnych. Wyniki dotyczące poszczególnych elementów objętych tymi narzędziami oceny różniły się znacznie pomiędzy badaniami i nie można było wyciągnąć ogólnych wniosków zarówno dotyczących zakresu możliwego działania, jak i znaczenia klinicznego.

W związku z powyższym CHMP był zdania, że przedłożone badania nie wykazały klinicznie istotnego działania dihydroergotoksyny u pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych.

CHMP zauważył, że częstość występowania zgłoszonych przez podmiot odpowiedzialny zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem dihydroergotoksyny [tj. zwłóknienia pozaotrzewnowego, zwłóknienia płuc, wad zastawek serca, silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem)] jest niska. Uznał jednak, że podmiot odpowiedzialny dostarczył informacje dotyczące wyłącznie własnego produktu (Hydergine) i mogą być one niewystarczające. CHMP stwierdził, że pomimo niewielkiego ryzyka wystąpienia reakcji zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem) związanych ze stosowaniem dihydroergotoksyny zostało ono udowodnione i dotyczy ciężkich zdarzeń niepożądanych z możliwym skutkiem śmiertelnym.

CHMP wziął pod uwagę zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny działania służące zminimalizowaniu ryzyka. Ogólnie CHMP powtórzył, że działania służące zminimalizowaniu ryzyka zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny zdaniem Komitetu nie są w stanie znacząco zmniejszyć ryzyka wystąpienia reakcji zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem). Reakcje zwłóknienia są związane z długotrwałym przyjmowaniem pochodnych alkaloidów sporyszu i choć wskaźnik zgłoszeń w odniesieniu do dihydroergotoksyny jest niski, nie można go lekceważyć, zwłaszcza biorąc pod uwagę długotrwałe stosowanie leku w dużej populacji pacjentów.

Dodatkowo CHMP zwołał kolejne posiedzenie naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group, SAG), które odbyło się w dniu 16 października 2013 r. Grupa doradcza jednomyślnie przyznała, że nie istnieje jednostka chorobowa upośledzenia funkcji poznawczych niebędąca demencją (ang. cognitive impairment no dementia, CIND), kryteria diagnostyczne i definicje zmieniły się na przestrzeni lat, a ich treść nie jest zgodna z obecnie zdefiniowaną klinicznie grupą. Ponadto grupa doradcza uznała, że jakość dowodów przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny była niska. Zdaniem grupy zgodnie z obecnymi kryteriami nie można z założenia wykluczyć skuteczności leku w ściśle zdefiniowanej podgrupie pacjentów, ale ustalenie tego nie jest możliwe na podstawie dostarczonych informacji, także wskutek dużego zróżnicowania populacji pacjentów i parametrów wyników badań. Zasadniczo lek badany w przypadkach demencji na etapie zwiastunowym powinien powodować poprawę w zakresie funkcji poznawczych i dodatkowo opóźniać postęp choroby. Grupa doradcza nie zgodziła się z zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny wskazaniem i definicjami populacji docelowej.

W związku z powyższym Komitet uznał, że istnieje ryzyko wystąpienia rzadkich, ale ciężkich reakcji zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem) związanych z leczeniem dihydroergotoksyną. Komitet jest zdania, że dowody na istotną klinicznie skuteczność dihydroergotoksyny w zaproponowanym wskazaniu „leczenie objawowe upośledzenia funkcji poznawczych u osób starszych z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji” są bardzo ograniczone. Dlatego przedstawione korzyści dla pacjentów w zaproponowanym wskazaniu nie

przewyższają opisanego wyżej ryzyka. Komitet uznał, że zaproponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie są w stanie skutecznie zmniejszyć ryzyka wystąpienia dwóch wspomnianych reakcji (zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem)) w szerokim wskazaniu zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny. W związku z tym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających dihydroergotoksynę we wskazaniu „*leczenie objawowe upośledzenia funkcji poznawczych u osób starszych z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji*” jest niekorzystny.

Podstawy zawieszenia/zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających pochodne alkaloidów sporyszu;
- Komitet rozważył ogół danych i podstaw przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne, a także wyniki dyskusji przeprowadzonej przez członków naukowej grupy doradczej;
- Komitet uznał, że nie można wykluczyć potencjalnego związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy wystąpieniem reakcji zwłóknienia lub silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem) a stosowaniem dihydroergotoksyny. Dostępne dane w istocie wskazują na istnienie takiego związku przyczynowo-skutkowego. Podkreślono poważne nasilenie tego typu działań niepożądanych leku oraz ich możliwego skutku śmiertelnego;
- Komitet jest zdania, iż dowody na klinicznie istotną skuteczność dihydroergotoksyny w ocenianych tu wskazaniach oraz wskazaniu zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny w procedurze ponownej oceny są bardzo ograniczone, zatem wyżej wspomniane ryzyko przewyższa potencjalne korzyści u pacjentów, których dotyczą te wskazania;
- Komitet utrzymał opinię, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających dihydroergotoksynę:
 - nie jest korzystny w leczeniu objawowym przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji) i w drugim zaproponowanym wskazaniu „leczenie objawowe upośledzenia funkcji poznawczych u osób starszych z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz demencji”,
 - nie jest korzystny w leczeniu wspomagającym zespołu Raynauda,
 - nie jest korzystny w leczeniu wspomagającym pogorszenia ostrości widzenia oraz zaburzeń pola widzenia, prawdopodobnie o podłożu naczyniowym,
 - nie jest korzystny w profilaktyce migrenowego bólu głowy,
 - nie jest korzystny w leczeniu objawowym niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych.

CHMP utrzymał opinię z dnia 27 czerwca 2013 r. i zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE zaleca:

- zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających dihydroergotoksynę wymienionych w aneksie I w celu usunięcia poniższych wskazań z informacji o produkcie (treść wskazań może się różnić pomiędzy poszczególnymi produktami i krajami), a także jakichkolwiek odniesień do tych wskazań, gdy istnieją inne wskazania do stosowania, które zatwierdzono w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, czyli:
 - leczenie objawowe przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji),
 - leczenie wspomagające zespołu Raynauda,
 - leczenie wspomagające pogorszenia ostrości widzenia oraz zaburzeń pola widzenia, prawdopodobnie o podłożu naczyniowym,
 - profilaktyka migrenowego bólu głowy,
 - leczenie objawowe niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych;
- zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających dihydroergotoksynę wymienionych w aneksie I w przypadku niezatwierdzenia innych wskazań w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W celu zniesienia zawieszenia podmioty odpowiedzialne muszą zidentyfikować określoną grupę pacjentów, w przypadku których korzyści ze stosowania tego produktu leczniczego przewyższają ryzyko.