

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață sau suspendarea autorizațiilor de punere pe piață, după caz, în funcție de indicațiile aprobate pentru fiecare produs

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin dihidroergocristină (vezi Anexa I)

La 18 ianuarie 2012, Franța a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/82/CE pentru următoarele medicamente care conțin derivați de ergot: dihidroergocriptină/cafeină, dihidroergocristină, dihidroergotamină, dihidroergotoxină și nicergolină. În urma unei evaluări naționale de farmacovigilență desfășurată în 2011, noi notificări spontane raportate pentru unele din aceste produse au identificat cazuri grave de fibroză și ergotism, iar Franța a considerat că dovezile de eficacitate limitate nu prevalează asupra acestui motiv de îngrijorare privind siguranța. Prin urmare, CHMP a fost invitat să emită un aviz indicând dacă autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin derivați de ergot trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase în ceea ce privește indicațiile menționate mai jos:

- tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
- tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică;
- tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud;
- tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
- retinopatii acute de origine vasculară;
- profilaxia migrenei;
- hipotensiune arterială ortostatică;
- tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Dihidroergocristina este un agonist parțial al α -adrenoreceptorilor care reduce activitatea centrilor simpatici, fiind responsabilă pentru un efect adrenolitic periferic cu un tonus crescut al pereților venoși. În plus, aceasta are o acțiune farmacologică asupra receptorilor serotoninergici și dopaminergici, producând efecte interesante asupra metabolismului cerebral. Este disponibilă în asociere cu raubazina, un agent adrenolitic și simpatolitic cu un efect inhibitor asupra centrilor simpatici. Aceasta produce o scădere a tensiunii arteriale și o intensificare a circulației sanguine periferice. Efectul său rezultă în principal din proprietățile sale de blocare a receptorilor α_1 . În Europa, dihidroergocristina este disponibilă, de asemenea, în asociere cu etofilina.

Dintre indicațiile aprobate ale medicamentelor care conțin dihidroergocristină, cele care sunt incluse în domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare și sunt aprobate în cel puțin un stat membru sunt următoarele (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul):

- tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
- tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
- retinopatii acute de origine vasculară.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) au prezentat toate datele de eficacitate disponibile din studii clinice și studii observaționale, incluzând date care au devenit disponibile de la acordarea autorizației inițiale de punere pe piață. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat, de asemenea, propriile prezentări generale și rezumate critice ale tuturor raportărilor spontane de reacții fibrotice (cardiace cu sau fără hipertensiune arterială pulmonară, pulmonare, pleurale, peritoneale, retroperitoneale etc.) și ergotism asociate cu medicamentele lor care conțin derivați de ergot. În cazul în care acest lucru a fost posibil, a fost prezentată o trecere în revistă a tuturor celorlalte date disponibile (respectiv, date din literatura de specialitate, date preclinice și alte date clinice, inclusiv studii epidemiologice) relevante pentru evaluarea riscului de fibroză.

CHMP a analizat totalitatea datelor disponibile privind siguranța și eficacitatea dihidroergocristinei.

Eficacitate clinică

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat 27 de trimiteri la literatura de specialitate pentru a justifica eficacitatea dihidroergocristinei în ceea ce privește indicația „*tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer*

și alte forme de demență)". Dintre acestea, 18 au vizat studii controlate prin placebo, 2 au vizat studii controlate activ și 7 au vizat studii cu medicație cunoscută.

Dintre cele 6 studii randomizate, dublu-oarbe, controlate prin placebo, 5 studii nu au fost considerate relevante de către CHMP, deoarece definiția diagnosticului nu era standardizată, nu era selectat niciun criteriu principal de evaluare a eficacității în cadrul evaluării multidimensionale, numărul de pacienți per grup era mic (între 47 și 65), iar durata tratamentului a fost scurtă (2 și 3 luni). Rezultatele sunt eterogene și neunitare. CHMP a fost de părere că nu se poate formula nicio concluzie referitoare la eficacitate pe baza acestor studii. Cel mai recent studiu (Vellas 1998 - nepublicat), care a devenit disponibil după acordarea autorizației inițiale de punere pe piață, utilizează o definiție standardizată a diagnosticului [era necesar ca pacienții să prezinte un deficit de memorie moderat, cu un scor >25 la Mini-testul pentru examinarea stării mintale (MMSE) și un scor total >38 și <70 la autochestionarul Mac Nair și Kahn de evaluare a dificultăților în desfășurarea activităților zilnice)] și definește criteriul principal de evaluare a eficacității a priori (autochestionarul Mac Nair și Kahn și testul Gröber și Buschke). Totuși, în acest studiu cu standard de calitate metodologică adecvat, a fost observată o diferență nesemnificativă între grupul cu dihidroergocristină + raubazină și grupul cu placebo.

S-au desfășurat 3 studii controlate prin placebo cu o populație de studiu de 200-240 de pacienți. Dintre aceste 3 studii, publicațiile lui Lazzaroni *et al* și Aranda *et al* au indicat superioritate față de placebo, în timp ce studiul realizat de Vellas *et al* a demonstrat o eficacitate similară cu placebo.

Există alte 2 studii realizate de Hugonot *et al* cu o populație de 114-127 de pacienți, ambele indicând superioritate față de placebo. În șase dintre studiile evaluabile cu o populație sub 100 de pacienți s-au obținut rezultate similare.

Deși este acceptat faptul că terminologia medicală utilizată în prezent și cea utilizată în trecut diferă, iar datele trebuie evaluate ținând cont de acest aspect, simptomul clinic de demență este un rezultat al mai multor procese patofiziologice diferite, ceea ce face dificilă comasarea și compararea datelor, în special atunci când studiile individuale au utilizat criterii de includere ușor diferite.

Toate datele prezentate au fost evaluate și analizate și, deși ar putea fi interpretate ca sugerând o eficacitate slabă a dihidroergocristinei în „*tratamentul deficitului cognitiv cronic la pacienți vârstnici*”, eficacitatea nu poate fi considerată ca fiind suficient demonstrată, și anume din cauza caracterului neunitar al datelor generate în studiile mai mari.

În decembrie 2012, la cererea CHMP, a fost convocat un grup științific consultativ (GSC), în cadrul căruia experții au discutat, pe baza experienței lor clinice, dacă această substanță joacă un rol în tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență). Grupul a subliniat că indicația solicitată nu mai este utilizată în cadrul practicii clinice și că, din punct de vedere clinic, nu există dovezi în prezent că există o necesitate terapeutică pentru această substanță activă în tratamentul deficitului cognitiv și neurosenzorial la pacienți vârstnici.

Pentru indicațiile „*tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară*” și „*retinopatii acute de origine vasculară*”, cele câteva rezultate preclinice prezentate care raportau efectele dozelor topice de dihidroergocristină au fost considerate de CHMP drept insuficiente pentru a justifica utilizarea dihidroergocristinei ca agent de reducere a presiunii intraoculare (PIO) la om sau pentru alte afecțiuni oculare presupuse a fi de origine vasculară. Mai mult, s-a subliniat faptul că instilările topice de dihidroergocristină nu sunt incluse în domeniul de aplicare al acestei proceduri. CHMP a luat, de asemenea, notă de poziția unuia dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață potrivit căreia, din cauza limitărilor datelor disponibile, indicația oculară nu poate fi susținută.

Siguranță clinică

Derivații de ergot sunt recunoscuți ca având potențial de inducere a fibrozei, în special a fibrozei valvelor cardiace. Legătura dintre fibroză și activarea receptorilor serotoninergici, în special a receptorilor 5-HT_{2B}, de către derivații de ergot este descrisă pe larg în literatura de specialitate. Agonismul față de receptorii 5-HT_{2B} induce un răspuns proliferativ și mitogenitate a celulelor cu expresia acestui receptor, conducând la fibrogeneză. În general, afinitatea variabilă pentru receptorii serotoninergici cu derivații de ergot și dozele terapeutice utilizate pot explica diferențele observate pentru ratele de notificare a reacțiilor fibrotice. Prin urmare, chiar dacă este extrem de plauzibil din punct de vedere farmacologic ca derivații de ergot care acționează ca agoniști ai receptorilor 5-HT_{2B} să inducă o boală valvulară „serotonergică” similară cu cea indusă de tumorile

carcinoide sau de leziunile fibrotice ale altor țesuturi, trebuie reținut faptul că unii derivați de ergot nu sunt agonști ai receptorilor 5-HT_{2B}. Așadar, nu pot fi excluse alte mecanisme care induc fibroza, ceea ce sugerează o legătură cauzală între fibroză și agonismul receptorilor 5-HT_{2A} și 5-HT_{1B}, precum și un efect plauzibil asupra transportorului de serotonină.

Datele din cazurile de fibroză raportate (n=12) indică o capacitate a dihidroergocistinei de a induce reacții fibrotice, în marea majoritate localizate în zona pulmonară, luând, de asemenea, în considerare ameliorarea stării câtorva pacienți în urma întreruperii administrării produsului. Raportarea insuficientă poate fi, de asemenea, suspectată, din cauză că substanța se află pe piață de mult timp și din cauză că fibroza este deja menționată ca reacție adversă în informațiile despre produs.

Chiar dacă, în unele cazuri, s-a administrat concomitent un tratament susceptibil a cauza confuzii (cunoscut a induce o reacție fibrotică), legătura dintre reacțiile fibrotice observate și tratamentul cu dihidroergocistină nu poate fi exclusă. De asemenea, trebuie subliniat faptul că au fost raportate cazuri de reducere a întinderii plăcii fibrotice la mult timp după retragerea dihidroergocistinei, ameliorări după întreruperea dihidroergocistinei și readministrare pozitivă (simptome care reapar în urma readministrării). Acest lucru indică o relație de cauzalitate între fibroză și dihidroergocistină.

În plus, un caz de fibroză retroperitoneală a fost raportat în literatura de specialitate (referitor la placa fibrotică), iar o scanare efectuată la un an după întreruperea administrării dihidroergocistinei a relevat o reducere pronunțată a plăcii fibrotice, care a fost considerată de CHMP ca fiind în favoarea unei relații de cauzalitate între fibroza retroperitoneală observată și dihidroergocistină.

Pe baza acestor date și a plauzibilității farmacologice, dihidroergocistina este considerată ca fiind asociată cu reacții fibrotice. De asemenea, trebuie să se sublinieze severitatea acestor reacții adverse, posibilul rezultat fatal al acestora și riscul crescut ca pacientul să dezvolte o tulburare fibrotică în urma utilizării pe termen lung în conformitate cu indicațiile autorizate.

În plus, pe baza cazurilor raportate, vasoconstricția indusă de dihidroergocistină nu poate fi exclusă.

CHMP a analizat propunerile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață privind măsurile de reducere la minimum a riscului. Acestea au inclus limitarea duratei tratamentului în anumite afecțiuni, contraindicarea produsului la pacienți cu fibroză preexistentă sau în asociere cu alte medicamente, emiterea unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) care să evidențieze riscul, redactarea unei liste de verificare pentru medicii prescriptori și realizarea unui studiu farmacologic *in vitro* privind afinitatea față de produs a receptorilor din subclasa 5-HT.

Deși unele dintre măsurile propuse ar putea contribui la identificarea pacienților cu fibroză preexistentă, a medicației concomitente relevante și a riscului crescut, comitetul a subliniat că acestea nu sunt suficiente pentru a evita apariția fibrozei și a ergotismului la unii pacienți în timpul tratamentului.

În general, CHMP a considerat că nicio situație nu ar putea justifica expunerea unui pacient la riscul de fibroză și ergotism având în vedere datele foarte limitate referitoare la eficacitate.

Raportul beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin dihidroergocistină nu este favorabil, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, pentru tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență), pentru tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară și pentru retinopatiile acute de origine vasculară.

Motive pentru modificarea termenilor/suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin derivați de ergot în indicațiile vizate.
- Comitetul a analizat ansamblul datelor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și rezultatul grupului științific consultativ.

- Comitetul a considerat că o potențială asociere cauzală între reacțiile fibrotice sau ergotism și dihidroergocristină nu poate fi exclusă. Datele disponibile indică în realitate o astfel de relație de cauzalitate. Se subliniază gravitatea acestor reacții adverse și posibilul rezultat fatal al acestora.
- Comitetul este de părere că dovezile pentru eficacitatea clinic semnificativă a dihidroergocristinei în indicațiile evaluate în prezent este foarte limitată și, prin urmare, riscul identificat mai sus este mai mare decât potențialul beneficiu pentru pacienți în aceste indicații.
- Comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin dihidroergocristină:
 - nu este favorabil pentru tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
 - nu este favorabil pentru tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
 - nu este favorabil pentru retinopatiile acute de origine vasculară.

Prin urmare, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă:

- Modificarea termenilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin dihidroergocristină menționate în Anexa I, pentru a elimina indicațiile de mai jos din informațiile despre produs (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul și de la o țară la alta), precum și orice trimitere relevantă la aceste indicații din informațiile despre produs, în cazul în care există alte indicații terapeutice aprobate în cadrul autorizației de punere pe piață a acestora:
 - tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
 - tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
 - retinopatii acute de origine vasculară.
- Suspendarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin dihidroergocristină menționate în Anexa I, în situația în care nu sunt aprobate alte indicații în cadrul autorizației de punere pe piață a acestora. Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să identifice o populație specifică de pacienți pentru care beneficiile produsului să fie mai mari decât riscul identificat.