

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na
trh alebo pozastavenia povolení na uvedenie na trh s ohľadom na
schválené indikácie pre každý liek**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich dihydroergokristín (pozri prílohu I)

Dňa 18. januára 2012 Francúzsko iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre tieto lieky obsahujúce ergotové deriváty: dihydroergokryptín/kofeín, dihydroergokristín, dihydroergotamín, dihydroergotoxín a nicergolín. Na základe vnútroštátnych prieskumov v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sa uskutočnili v roku 2011, boli podané nové spontánne hlásenia o niektorých týchto výrobkoch, pri použití ktorých sa zistili závažné prípady fibrózy a ergotizmu. Francúzsko usúdilo, že túto výhradu týkajúcu sa bezpečnosti neprevyšujú obmedzené dôkazy o účinnosti. Výbor CHMP preto požiadal o vydanie stanoviska k tomu, či sa povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ergotové deriváty majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť v súvislosti s ďalej uvedenými indikáciami:

- symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie),
- doplňujúca liečba intermitentnej klaudikácie pri symptomatickom oklúznom ochorení periférnych artérií (PAOD, 2. stupeň),
- doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu,
- doplňujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
- akútne retinopatie cievneho pôvodu,
- prevencia migrenózneho bolesti hlavy,
- ortostatická hypotenzia,
- symptomatická liečba venolymfatickej nedostatočnosti.

Dihydroergokristín je čiastočný agonista adrenoreceptorov α , ktorý znižuje aktivitu sympatických centier a je zodpovedný za periférny adrenolytický účinok so zvýšeným tonusom cievnych stien. Liek má tiež farmakologický účinok na serotonínergické a dopamínergické receptory, čo vedie k zaujímavým účinkom na metabolizmus mozgu. Liek je dostupný v kombinácii s raubasínom, čo je adrenolytická a sympatolytická látka s inhibičným účinkom na sympatické centrá. Liek spôsobuje zníženie krvného tlaku a zvýšenie prietoku periférnej krvi. Účinok lieku vyplýva najmä z jeho vlastností blokovania receptorov α_1 . V Európe je dihydroergokristín dostupný tiež v kombinácii s etofylínom.

Zo schválených indikácií liekov obsahujúcich dihydroergokristín sa konanie o postúpenej veci týka týchto indikácií, ktoré sú schválené najmenej v jednom členskom štáte (konkrétne znenie indikácie sa môže líšiť v závislosti od lieku):

- symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie),
- doplňujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
- akútne retinopatie cievneho pôvodu.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili všetky dostupné údaje o účinnosti z klinických skúšaní a pozorovacích štúdií vrátane údajov, ktoré sú dostupné od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili tiež vlastné prieskumy a kritické súhrny všetkých spontánnych hlásení o fibrotických reakciách (srdcová fibróza s pľúcnou arteriálnou hypertenziou alebo bez pľúcnej arteriálnej hypertenzie, pľúcna, pleurálna, peritoneálna, retroperitoneálna fibróza atď.) a ergotizme pri používaní liekov obsahujúcich ergotové deriváty, ktoré uviedli na trh. Keď to bolo možné, bol predložený prehľad všetkých ďalších dostupných údajov (t. j. údaje z literatúry, predklinické údaje a ďalšie klinické údaje vrátane epidemiologických štúdií), ktoré súviseli s posudzovaním rizika fibrózy.

Výbor CHMP posúdil všetky dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti dihydroergokristínu.

Klinická účinnosť

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili 27 odkazov na literatúru na podporu účinnosti dihydroergokristínu v indikácii *„symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej*

demencie)". Z týchto odkazov sa 18 odkazov týkalo skúšaní kontrolovaných placebom, 2 odkazy sa týkali skúšaní s aktívnou kontrolou a 7 odkazov sa týkalo otvorených štúdií.

Zo 6 randomizovaných dvojito zaslepených štúdií kontrolovaných placebom výbor CHMP 5 štúdií nepovažoval za relevantné, keďže definícia diagnózy nebola štandardizovaná, nebolo zvolené žiadne kritérium primárnej účinnosti pri multidimenzionálnom posudzovaní, počet pacientov v skupine bol nízky (od 47 do 65) a trvanie liečby bolo krátke (2 a 3 mesiace). Výsledky sú heterogénne a nekonzistentné. Výbor CHMP bol toho názoru, že na základe týchto štúdií sa nedajú vyvodiť žiadne závery o účinnosti. Najnovšia štúdia (Vellas 1998 - nepublikovaná) dostupná po vydaní pôvodného povolenia na uvedenie na trh používa štandardizovanú definíciu diagnózy (pacienti museli mať stredne závažné výpadky pamäte, test MMSE (Mini-Mental State Examination) > 25 a celkové skóre > 38 až < 70 podľa Mac Nairovho a Kahnovho autotestníka hodnotiaceho ťažkosti pri každodenných činnostiach) a definuje a priori kritérium primárnej účinnosti (Mac Nairov a Kahnov autotestník a Gröberov a Buschkeho test). V tejto štúdii s adekvátnym štandardom metodologickej kvality sa však pozoroval nevýznamný rozdiel medzi skupinou užívajúcou dihydroergokristín + raubasín a skupinou užívajúcou placebo.

Uskutočnili sa 3 štúdie kontrolované placebom, na ktorých sa zúčastnila populácia 200-240 pacientov. Pokiaľ ide o tieto 3 štúdie, z publikácie Lazzaroniho a kol. a Aranda a kol. vyplýva lepšia účinnosť v porovnaní s placebom, zatiaľ čo štúdia Vellasa a kol. preukázala podobnú účinnosť ako placebo.

Hugonot a kol. uskutočnili ďalšie 2 štúdie, na ktorých sa zúčastnila populácia 114-127 pacientov a v oboch týchto štúdiách sa preukázala lepšia účinnosť v porovnaní s placebom. V šiestich hodnotiteľných štúdiách, na ktorých sa zúčastnila populácia pozostávajúca z menej ako 100 pacientov, boli podobné výsledky.

Aj keď sa uznáva, že lekárska terminológia, ktorá sa používa v súčasnosti, sa líši od lekárskej terminológie používanej v minulosti a že údaje sa musia posudzovať s ohľadom na tento aspekt, klinický príznak demencie je výsledkom rôznych patofyziologických procesov, v dôsledku čoho je ťažké spájať a porovnávať údaje, najmä keď sa v jednotlivých štúdiách použili trochu odlišné inklúzne kritériá.

Preskúmali a zohľadnili sa všetky predložené údaje a hoci sa môžu interpretovať ako údaje naznačujúce miernu účinnosť dihydroergokristínu pri „*liečbe chronického poškodenia kognitívnej funkcie u starších osôb*“, účinnosť sa nemôže považovať za dostatočne preukázanú, najmä vzhľadom na nekonzistentnosť údajov získaných v rozsiahlejších skúšaníach.

Na žiadosť výboru CHMP sa v decembri 2012 stretla vedecká poradná skupina (SAG). Na tomto stretnutí experti diskutovali na základe svojich klinických skúseností, či táto látka hrá úlohu pri symptomatickej liečbe chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie). Skupina zdôraznila, že nároková indikácia sa už nepoužíva v klinickej praxi a že z klinického hľadiska nie je v súčasnosti k dispozícii žiadny dôkaz, že táto účinná látka je terapeuticky potrebná pri liečbe poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb.

Pre indikácie „*doplňujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievného pôvodu*“ a „*akútne retinopatie cievného pôvodu*“ bolo predložených len niekoľko predklinických zistení o účinkoch lokálnych dávok dihydroergokristínu, ktoré výbor CHMP považoval za nedostatočné na podporu používania dihydroergokristínu ako lieku na zníženie vnútroočného tlaku (IOP) u ľudí alebo na iné očné stavy pravdepodobne cievného pôvodu. Tiež sa zdôraznilo, že tento postup sa netýka lokálnych instilácií dihydroergokristínu. Výbor CHMP vzal tiež na vedomie názor jedného z držiteľov povolenia na uvedenie na trh, že vzhľadom na obmedzenia dostupných údajov sa nemôže podporiť očná indikácia.

Klinická bezpečnosť

Je známe, že ergotové deriváty môžu indukovať fibrózu, najmä fibrózu srdcových chlopní. Vzťah medzi fibrózou a aktiváciou sérotonínnergických receptorov, najmä receptorov 5-HT_{2B} pomocou ergotových derivátov je podrobne opísaný v literatúre. Agonizmus k receptorom 5-HT_{2B} indukuje proliferatívnu odpoveď a mitogenitu buniek exprimujúcich tento receptor, čo vedie k fibrogenéze. Premenná afinita rôznych ergotových derivátov k sérotonínnergickým receptorom a použité terapeutické dávky môžu vysvetliť rozdiely pozorované v hlásených frekvenciách fibrotických reakcií. Teda aj keď je z farmakologického hľadiska veľmi pravdepodobné, že ergotové deriváty pôsobiace ako agonisti receptorov 5-HT_{2B} môžu indukovať sérotonergické ochorenie srdcových chlopní podobné ochoreniu

vyvolanému karcinoidnými tumormi alebo fibrotickými léziami iných tkanív, je potrebné pamätať na to, že niektoré ergotové deriváty nie sú agonistami receptorov 5-HT_{2B}. Preto sa nedajú vylúčiť ďalšie mechanizmy indukujúce fibrózu, čo naznačuje príčinný vzťah medzi fibrózou a agonizmom receptorov 5-HT_{2A} a 5-HT_{1B} a tiež pravdepodobný účinok na sérotonínový transportér.

Údaje z hlásených prípadov fibrózy (n=12) naznačujú schopnosť dihydroergokristínu indukovať fibrotické reakcie, väčšinou lokalizované v oblasti pľúc, tiež vzhľadom na zlepšenie niektorých pacientov po vysadení lieku. Je tiež podozrenie na nedostatočné podávanie hlásení, keďže táto látka je na trhu už dlhý čas a fibróza je uvedená ako nežiaduci účinok v informáciách o výrobku.

Aj keď sa v niektorých prípadoch podávala protirečivá súbežná liečba (o ktorej je známe, že indukuje fibrotickú reakciu), vzťah medzi pozorovanými fibrotickými reakciami a liečbou dihydroergokristínom sa nedá vylúčiť. Je tiež potrebné zdôrazniť, že boli hlásené prípady zmenšenia rozsahu fibrotického plaku dlhý čas po vysadení dihydroergokristínu, zlepšenia po vysadení dihydroergokristínu a pozitívna indukcia (príznaky sa znova objavili po opakovanom podávaní lieku). Z toho vyplýva príčinný vzťah medzi fibrózou a dihydroergokristínom.

V literatúre sa tiež uvádza jeden prípad retroperitoneálnej fibrózy (spojený s fibrotickým plakom), pričom snímka uskutočnená jeden rok po vysadení dihydroergokristínu odhalila významné zníženie fibrotického plaku, čo podľa výboru CHMP podporuje príčinný vzťah medzi pozorovanou retroperitoneálnou fibrózou a dihydroergokristínom.

Na základe týchto údajov a na základe farmakologickej pravdepodobnosti sa usudzuje, že dihydroergokristín je spojený s fibrotickými reakciami. Je tiež potrebné zdôrazniť závažnosť takýchto nežiaducich účinkov, možný následok smrti a zvýšené riziko vzniku fibrotickej poruchy pre pacienta pri dlhodobom používaní lieku podľa schválených indikácií.

Na základe hlásených prípadov sa nedá vylúčiť vazokonstrikcia indukovaná dihydroergokristínom.

Výbor CHMP vzal do úvahy návrhy držiteľov povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa opatrení na minimalizovanie rizika. Tieto opatrenia zahŕňali obmedzenie dĺžky liečby pri určitých stavoch, kontraindikovanie lieku v prípade pacientov s existujúcou fibrózou alebo v súvislosti s inými liekmi, zaslanie priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom zdôrazňujúcim toto riziko, zoznam pre predpisujúce osoby a zistenia farmakologickej štúdie skúmajúcej afinitu receptorov podskupiny 5-HT k lieku *in vitro*.

Aj keď by niektoré navrhnuté opatrenia mohli pomôcť identifikovať pacientov s existujúcou fibrózou, príslušnú súbežnú liečbu a zvýšené riziko, výbor poukázal na to, že tieto opatrenia sú nedostatočné na zabránenie vzniku fibrózy a ergotizmu u niektorých pacientov počas liečby.

Celkovo bol výbor CHMP toho názoru, že vzhľadom na veľmi obmedzené údaje o účinnosti by žiadna situácia nemohla ospravedlniť vystavenie pacienta riziku fibrózy a ergotizmu.

Pomer prínosu a rizika

Výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce dihydroergokristín nie je priaznivý podľa článku 116 smernice 2001/83/ES pre symptomatickú liečbu chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie), pre doplnujúcu liečbu zhoršenia zrakového ostrosti a porúch zorného poľa pravdepodobne cievneho pôvodu, a pre akútne retinopatie cievneho pôvodu.

Odôvodnenie zmeny podmienok / pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce ergotové deriváty v príslušných indikáciách,
- výbor posúdil celkové údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, a výsledok stretnutia vedeckej poradnej skupiny,

- výbor usúdil, že potenciálna príčinná súvislosť medzi fibrotickými reakciami alebo ergotizmom a dihydroergokristínom sa nedá vylúčiť. Dostupné údaje v podstate takýto príčinný vzťah naznačujú. Zdôrazňuje sa závažnosť takýchto nežiaducich účinkov a ich možné smrteľné následky,
- výbor je toho názoru, že dôkazy o klinicky významnej účinnosti dihydroergokristínu v aktuálne posudzovaných indikáciách sú veľmi obmedzené a vyššie uvedené riziko preto prevyšuje potenciálny prínos pre pacientov v týchto indikáciách,
- výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce dihydroergokristín:
 - nie je priaznivý pre symptomatickú liečbu chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie),
 - nie je priaznivý pre doplnujúcu liečbu zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa pravdepodobne cievneho pôvodu,
 - nie je priaznivý pre akútne retinopatie cievneho pôvodu.

Výbor CHMP preto v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES odporúča:

- Zmenu podmienok povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dihydroergokristín uvedené v prílohe I, a síce vypustenie ďalej uvedených indikácií z informácií o výrobku (konkrétne znenie indikácie sa môže líšiť v závislosti od lieku a krajiny), ako aj akéhokoľvek príslušného odkazu na tieto indikácie v informáciách o výrobku, keď sú v rámci povolenia na uvedenie na trh schválené aj iné terapeutické indikácie:
 - symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie),
 - doplnujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa pravdepodobne cievneho pôvodu,
 - akútne retinopatie cievneho pôvodu.
- Pozastavenie povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dihydroergokristín uvedené v prílohe I v prípade, že v rámci povolenia na uvedenie na trh nie sú schválené žiadne iné indikácie. Na zrušenie pozastavenia musia držiteľia povolenia na uvedenie na trh identifikovať konkrétnu populáciu pacientov, u ktorej prínosy lieku prevyšujú riziko.