

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom ali začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom, kot je ustrezno, pri čemer so se upoštevale odobrene indikacije za posamezno zdravilo

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo dihidroergokristin (glejte Prilogo I)

Francija je 18. januarja 2012 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za naslednja zdravila, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov: dihidroergokriptin/kofein, dihidroergokristin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin in nicergolin. Po nacionalnem farmakovigilančnem pregledu leta 2011 so pri nekaterih od teh zdravil poročali o novih spontanah prijavah, pri katerih so ugotovili resne primere fibroze in ergotizma, zato je Francija presodila, da ta varnostna težava ne odtehta omejenih dokazov o učinkovitosti. Odbor CHMP so zato prosili, naj poda svoje mnenje o tem, ali je treba dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov, ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti za spodaj navedene indikacije:

- simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence);
- dodatno zdravljenje intermitentne klavdikacije pri simptomatski periferni arterijski okluzivni bolezni (PAOD stadij II);
- dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma;
- dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora;
- akutna retinopatija žilnega izvora;
- preprečevanje migrenskega glavobola;
- ortostatska hipotenzija;
- simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience.

Dihidroergokristin je delni agonist alfa-adrenoreceptorjev, ki zmanjša dejavnost simpatičnih centrov in je odgovoren za periferni adrenolitični učinek s povečanim tonusom venskih sten. Poleg tega ima farmakološki učinek na serotoninergične in dopaminergične receptorje, kar povzroča zanimive učinke na presnovo v možganih. Na voljo je v kombinaciji z ravbazinom, adrenolitično in simpatikolitično učinkovino z zaviralnim učinkom na simpatične centre. Povzroča znižanje krvnega tlaka in poveča periferni krvni pretok. Njegovi učinki so večinoma posledica značilnosti zaviranja alfa-adrenergičnih receptorjev 1. V Evropi je dihidroergokristin na voljo tudi v kombinaciji z etofilinom.

Od odobrenih indikacij za zdravila, ki vsebujejo dihidroergokristin, so indikacije, ki spadajo v sklop tega napotitvenega postopka in so odobrene v vsaj eni državi članici, naslednje (natančno besedilo za indikacijo se lahko med zdravili razlikuje):

- simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence);
- dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora;
- akutna retinopatija žilnega izvora.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili vse razpoložljive podatke o učinkovitosti iz kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključno s podatki, ki so se pridobili po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so prav tako predložili svoje preglede in kritične povzetke vseh spontanah poročil o fibrozičnih reakcijah (srčnih s pljučno arterijsko hipertenzijo ali brez nje, pljučnih, plevralnih, peritonealnih, retroperitonealnih ipd.) in ergotizmu pri svojih zdravilih, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov. Če je bilo mogoče, so predložili pregled vseh drugih razpoložljivih podatkov (tj. podatkov iz literature, predkliničnih podatkov in drugih kliničnih podatkov, vključno z epidemiološkimi študijami), primernih za oceno tveganja fibroze.

CHPM je upošteval vse razpoložljive podatke glede varnosti in učinkovitosti dihidroergokristina.

Klinična učinkovitost

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili 27 referenc iz literature za podporo učinkovitosti dihidroergokristina pri indikaciji „*simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence)*“. Od teh se jih je 18 nanašalo na s placebom nadzorovana preskušanja, 2 na z zdravilno učinkovino nadzorovani preskušanja, 7 pa na odprte študije.

Od 6 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij jih 5 po mnenju odbora CHMP ni bilo ustreznih, saj opredelitev diagnoze ni bila standardizirana, med večrazsežnostno oceno ni bilo izbrano nobeno primarno merilo za učinkovitost, število bolnikov na skupino je bilo majhno (od 47 do 65), zdravljenje pa je bilo kratko (2 in 3 mesece). Rezultati so heterogeni in nedosledni. Odbor CHMP je menil, da na podlagi teh študij ni mogoče sklepati o učinkovitosti. Najnovejša študija (Vellas 1998 – neobjavljena), ki je bila na voljo po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom, vključuje standardizirano opredelitev diagnoze (bolniki so morali imeti zmerno pomanjkljivost spomina, z rezultatom kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti (KPSS, ang. *MMSE*) > 25 ter skupnim rezultatom > 38 in < 70 pri samostojnem vprašalniku Mac Nair in Kahn, ki ocenjuje težave pri vsakdanjih dejavnostih) in *a priori* opredeljuje primarno merilo za učinkovitost (samostojni vprašalnik Mac Nair in Kahn ter Gröber-Buschkejev test). Vendar v tej študiji z zadostnim standardom metodološke kakovosti niso opazili pomembne razlike med skupinami s kombinacijo dihidroergokristina ter ravbazina in placebom.

Opravljenе so bile 3 s placebom nadzorovane študije, ki so vključile populacijo od 200 do 240 bolnikov. Pri teh 3 študijah sta objavili Lazzaronija in sodelavcev ter Arande in sodelavcev pokazali superiornost v primerjavi s placebom, študija Vellasa in sodelavcev pa je pokazala učinkovitost, podobno placebo.

Hugonot in sodelavci so opravili 2 študiji s populacijo od 114 do 127 bolnikov. Obe sta pokazali superiornost v primerjavi s placebom. V šestih ocenljivih študijah s populacijo, manjšo od 100 bolnikov, so bile ugotovitve podobne.

Medtem ko je jasno, da se današnja medicinska terminologija razlikuje od tiste v preteklosti in da je treba to upoštevati pri ocenjevanju podatkov, je klinični simptom demence rezultat različnih patofizioloških procesov, zaradi česar je združevanje in primerjanje podatkov oteženo, predvsem ker so posamezne študije uporabljale rahlo različna merila za vključevanje preskušancev.

Pregledali in upoštevali so se vsi predloženi podatki in čeprav kažejo na blago učinkovitost dihidroergokristina pri „zdravljenju kronične kognitivne okvare pri starejših“, učinkovitosti ni mogoče obravnavati kot zadostno dokazane zaradi nedoslednosti podatkov, pridobljenih v večjih preskušanjih.

Znanstveno svetovalna skupina je na pobudo odbora CHMP decembra 2012 sklicala sestanek, na katerem so strokovnjaki na podlagi svojih kliničnih izkušenj razpravljali o tem, ali ima ta učinkovina vlogo pri simptomatskem zdravljenju kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence). Skupina je izpostavila, da se navedena indikacija v klinični praksi ne uporablja več, zato s kliničnega vidika trenutno ni dokazov, da obstaja terapevtska potreba po tej zdravilni učinkovini pri zdravljenju kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših.

Pri indikacijah „dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora“ in „akutna retinopatija žilnega izvora“ je odbor CHMP glede na nekaj predloženih predkliničnih ugotovitev, ki poročajo o učinkih topičnih odmerkov dihidroergokristina, menil, da so te nezadostne, da bi podprle uporabo dihidroergokristina kot učinkovine za zniževanje očesnega tlaka pri ljudeh ali druga očesna stanja, za katere se domneva, da so žilnega izvora. Poleg tega je izpostavil, da je topično vkapavanje dihidroergokristina zunaj sklopa tega postopka. Odbor CHMP je prav tako upošteval mnenje enega od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, da zaradi omejitev razpoložljivih podatkov očesne indikacije ni mogoče ohraniti.

Klinična varnost

Znano je, da lahko derivati ergot-alkaloidov povzročijo fibrozo, predvsem fibrozo srčne zaklopke. Povezava med fibrozo in aktivacijo serotoninergičnih receptorjev, predvsem receptorjev 5-HT_{2B}, ki jo povzročajo derivati ergot-alkaloidov, je obširno opisana v literaturi. Agonizem za receptorje 5-HT_{2B} sproži proliferativni odziv in mitogenost celic, ki izražajo ta receptor, kar povzroči fibrogenozo. Na splošno lahko spreminjajoča afiniteta za serotoninergične receptorje pri različnih derivatih ergot-alkaloidov in terapevtskih odmerkih pojasni razlike, opažene pri poročanih deležih fibrotičnih reakcij. Čeprav je farmakološko zelo verjetno, da lahko derivati ergot-alkaloidov, ki delujejo kot agonisti receptorjev 5-HT_{2B}, povzročijo „serotoninergično“ bolezen zaklopke, podobno tisti, ki jo povzročajo karcinoidni tumorji ali fibrotične lezije v drugih tkivih, je treba izpostaviti, da nekateri derivati ergot-alkaloidov niso agonisti receptorjev 5-HT_{2B}. Zato ni mogoče izključiti drugih mehanizmov, ki povzročajo fibrozo, kar kaže na vzročno povezavo med fibrozo in agonizmom receptorjev 5-HT_{2A} ter 5-HT_{1B} in tudi na verjetni učinek na transitorje serotonina.

Podatki o poročanih primerih fibroze (n = 12) kažejo na zmožnost dihidroergokristina za povzročanje fibrotičnih reakcij, predvsem lokaliziranih v pljučnem območju, kar se je pokazalo tudi z izboljšanjem pri nekaterih bolnikih po prekinitvi uporabe zdravila. Prav tako obstaja sum na preredko poročanje, saj je učinkovina v prometu že dolgo časa in je fibroza že omenjena kot neželeni učinek v informacijah o zdravilu.

Čeprav se je v nekaterih primerih sočasno uporabila dodatna oblika zdravljenja (za katero je znano, da povzroča fibrotično reakcijo), povezave med opaženimi fibrotičnimi reakcijami in zdravljenjem z dihidroergokristinom ni mogoče izključiti. Prav tako je treba izpostaviti, da so poročali o zmanjšanju obsežnosti fibrotičnega plaka dolgo po prekinitvi uporabe dihidroergokristina, izboljšanju po prekinitvi dihidroergokristina in pozitivni provokaciji (ponovnem pojavu simptomov po ponovni uporabi). To kaže na vzročno povezavo med fibrozo in dihidroergokristinom.

Poleg tega so v literaturi poročali o enem primeru retroperitonealne fibroze (povezane s fibrotičnim plakom). Slikanje, opravljeno eno leto po prekinitvi dihidroergokristina, je pokazalo znatno zmanjšanje fibrotičnega plaka, kar je odbor CHMP obravnaval kot vzročno povezavo med opaženo retroperitonealno fibrozo in dihidroergokristinom.

Na podlagi teh podatkov in farmakološke verjetnosti menijo, da je dihidroergokristin povezan s fibrotičnimi reakcijami. Poleg tega je treba izpostaviti resnost teh neželenih učinkov, njihov morebitni smrtni izid in povečano tveganje za razvoj fibrotične motnje pri dolgotrajni uporabi, skladni z odobrenimi indikacijami.

Poleg tega na podlagi poročanih primerov ni mogoče izključiti vazokonstrikcije, ki jo povzroča dihidroergokristin.

Odbor CHMP je obravnaval predloge imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom glede ukrepov za zmanjšanje tveganja. Ti so vključevali omejitev trajanja zdravljenja pri nekaterih pogojih, kontraindikacijo zdravila pri bolnikih z obstoječo fibrozo ali kontraindikacijo za kombinacije z drugimi zdravili, izdajo neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem, ki izpostavlja tveganje, kontrolni seznam za predpisovalce ter izvedbo farmakološke študije *in vitro* za afiniteto podrazreda receptorjev 5-HT za zdravilo.

Čeprav lahko nekateri od predlaganih ukrepov pomagajo odkriti bolnike z obstoječo fibrozo, zadevna sočasna zdravila in povečano tveganje, je Odbor izpostavil, da to ni zadostno za preprečevanje razvoja fibroze in ergotizma med zdravljenjem pri nekaterih bolnikih.

Na splošno je odbor CHMP menil, da nobene okoliščine ne upravičijo izpostavitve bolnika tveganju za fibrozo in ergotizem, saj so podatki o učinkovitosti zelo omejeni.

Razmerje med tveganji in koristmi

Odbor je zaključil, da skladno s členom 116 Direktive 2001/83/ES razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilih, ki vsebujejo dihidroergokristin, ni ugodno za simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence), dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora, ter akutno retinopatijo žilnega izvora.

Razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom ali njihov začasni umik

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES obravnaval napotitveni postopek za zdravila, ki vsebujejo dihidroergokristin, pri zadevnih indikacijah;
- odbor je upošteval celotne predložene podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in ugotovitve znanstveno svetovalne skupine;
- odbor je menil, da morebitne vzročne povezave med fibrotičnimi reakcijami ali ergotizmom in dihidroergokristinom ni mogoče izključiti. Razpoložljivi podatki pravzaprav kažejo na tako vzročno povezavo. Odbor je izpostavil resnost teh neželenih učinkov in njihov morebitni smrtni izid;

- odbor meni, da so dokazi o klinično pomembni učinkovitosti dihidroergokristina v zvezi s trenutno ocenjenimi indikacijami izredno omejeni, zato je zgoraj omenjeno tveganje večje od morebitne koristi za bolnike v zvezi s temi indikacijami;
- odbor je menil, da razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilih, ki vsebujejo dihidroergokristin:
 - ni ugodno za simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence),
 - ni ugodno za dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora,
 - ni ugodno za akutno retinopatijo žilnega izvora;

zato odbor CHMP skladno s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča:

- spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravili iz Priloge I, ki vsebujejo dihidroergokristin, tako da se iz informacij o zdravilu izbrišejo spodaj navedene indikacije (natančno besedilo za indikacijo se lahko med zdravili in državami razlikuje) ter druge zadevne reference na te indikacije, kadar so kot del dovoljenja za promet z zdravilom odobrene druge terapevtske indikacije:
 - simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence),
 - dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora,
 - akutna retinopatija žilnega izvora;
- začasni umik dovoljenja za promet z zdravili iz Priloge I, ki vsebujejo dihidroergokristin, če se kot del njihovega dovoljenja za promet z zdravilom neodobrijo nobene druge indikacije. Za preklic začasnega umika morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom ugotoviti specifično populacijo bolnikov, pri kateri so koristi zdravila večje od ugotovljenega tveganja.