

## **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 nicergolin (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 spontanijah 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.

Nicergolin je polysintetični derivat ergolina, ki domnevno deluje: kot antagonist  $\alpha_1$ -adrenoreceptorjev, povzroča vazodilatacijo in poveča arterijski krvni pretok, ii) poveča delovanje holinergičnih ter kateholaminergičnih nevrotansmitorjev, iii) zavira agregacijo trombocitov, iv) spodbuja delovanje presnove, s čimer poveča izkoristek kisika in glukoze ter v) ima nevrotropne in antioksidacijske lastnosti.

Od odobrenih indikacij za zdravila, ki vsebujejo nicergolin, 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 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.

Demenca in z demenco povezane indikacije so izključene iz sklopa tega napotitvenega postopka.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili vse razpoložljive podatke o učinkovitosti iz kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključno s podatki, ki so bili pridobljeni po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so prav tako predložili svoje preglede in kritične povzetke vseh spontanijah 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.

CHMP je upošteval vse razpoložljive podatke glede varnosti in učinkovitosti nicergolina.

### Klinična učinkovitost

Za indikacijo „simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence)“ so bili podatki o učinkovitosti predloženi zlasti iz publikacij študij, opravljenih pri bolnikih z demenco (Alzheimerjevo boleznijo,

multinfarktno demenco, vaskularno demenco, Parkinsonovo boleznijo itd.), demenca pa je izključena iz sklopa tega napotitvenega postopka.

Na splošno so bile zasnove študij primerne (randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane), diagnoze pa so bile postavljene skladno s klasifikacijskimi merili, veljavnimi v času študij, lestvice za primarno učinkovitost pa so bile opredeljene *a priori* (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Rezultati kažejo na statistično pomembno razliko med nicergolinom in placebom v korist nicergolina.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom menijo, da je bil najboljšežnejši pregled učinkovitosti nicergolina opravljen v metaanalizi, ki so jo leta 2008 izvedli Winblad in sodelavci. Ta publikacija je opisala metaanalizo 13 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, randomiziranih študij, ki jo je leta 2001 opravila organizacija Cochrane Collaboration. Ta pregled učinkovitosti nicergolina je organizacija Cochrane opravila pri bolnikih z blago do zmerno demenco, zato je zunaj sklopa tega napotitvenega postopka.

CHMP je ugotovil, da nobena od teh študij ni bila načrtovana za obravnavo zadevne indikacije (*simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence)*) in da je kredibilnost podatkov dodatno zmanjšana zaradi pristranskosti publikacij ter sprememb v razumevanju ustreznih meril za trenutne diagnoze.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je prav tako predložil podatke šestih kliničnih primerjalnih študij senilne cerebralne insuficience in kratek opis neprimerjalne študije ter treh opazovalnih študij, ki naj bi podprle učinkovitost nicergolina pri zadevni indikaciji *„simptomatsko zdravljenje blage kognitivne okvare žilnega izvora pri starejših“*. CHMP je menil, da je na splošno v teh podatkih nekaj dokazov za pozitivne učinke nicergolina na kognicijo in vedenje pri bolnikih s senilno cerebralno insuficienco različnega izvora, vendar klinični pomen ni znan. Glede na omejene podatke iz teh študij (predloženi so bili samo povzetki teh študij), nejasna merila za vključitev/izključitev in uporabljene statistične metode ni mogoče podati zaključkov.

CHMP je zaključil, da posledično iz predloženih podatkov ni mogoče sklepati na učinkovitost nicergolina pri *„simptomatskem zdravljenju kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence)“*.

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.

Za indikacijo *„dodatno zdravljenje intermitentne klavdikacije pri simptomatski periferni arterijski okluzivni bolezni (PAOD stadij II)“* niso bili predloženi nobeni podatki, zato je odbor CHMP menil, da ni utemeljena.

Pri indikaciji *„dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma“* predložene študije niso dejansko ocenile nicergolina pri bolnikih z zadevno indikacijo, ampak so bile opravljene pri bolnikih s periferno arteriopatijo. Populacija je bila stara in je imela intermitentno klavdikacijo. To pa se ne nanaša natančno na indikacijo, za podporo katere je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke. Kljub temu je odbor CHMP presodil, ali se lahko nekatere od teh študij uporabijo kot podpora za indikacijo *„dodatno zdravljenje intermitentne klavdikacije pri simptomatski periferni arterijski okluzivni bolezni (PAOD stadij II)“*. Predložene študije so ocenjevale peroralno ali parenteralno uporabo nicergolina in so uporabile heterogene opazovane dogodke za učinkovitost, kot so: občutljivost za mraz, periferni krvni pretok, prehojena razdalja, bolečina, kakovost življenja. Večina teh študij, ki so bile objavljene po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom, je bilo zelo starih in s slabo kakovostjo metodologije, večinoma nerandomizirane in z majhnim številom bolnikov. Posledično sta zanesljivost in klinična pomembnost teh študij vprašljivi, zato je odbor CHMP menil, da te pomembne metodološke pomanjkljivosti onemogočajo zaključke glede učinkovitosti nicergolina (peroralnega ali parenteralnega) pri Raynaudovem sindromu in zlasti perifernih cirkulacijskih motnjah.

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 opazil, da so bili pozitivni klinični rezultati (predvsem glede izboljšanja ostrine vida) večinoma opisani v eni odprti

dolgotrajni študiji v sklopu ambulantne oftalmološke prakse, ki je vključevala 213 bolnikov z različnimi patologijami (npr. degeneracija mrežnice, vnetne bolezni mrežnice in optičnega živca, venske ter arterijske okluzije, glavkom itd.) (Hasslinger 1986). O izboljšanju ostrine vida so poročali tudi v študiji Ganescu (46 bolnikov z različnimi očesnimi obolenji), vendar ta študija ni bila primerjalna. Kljub pozitivnim zaključkom avtorjev glede izboljšanja ostrine vida pri zdravljenju z nicergolinom je odbor CHMP menil, da zaradi odsotnosti primerjave s kontrolo s placebom ni mogoče podati zanesljivih zaključkov na podlagi teh kliničnih rezultatov, ki so se nanašali na različne podatke in temeljili na majhnem številu bolnikov z različnimi očesnimi obolenji. Odbor CHMP je zaključil, da imata dve študiji nekaj pozitivnih ugotovitev pri preiskovani populaciji, vendar sta zanesljivost in klinični pomen rezultatov zaradi pomanjkljive metodologije vprašljiva. Torej se ne more nobena od teh študij obravnavati kot dokončna podpora za dokaze učinkovitosti pri ocenjevanih indikacijah.

Pri indikaciji „preprečevanje migrenskega glavobola“ so na voljo podatki za migrenski glavobol iz odprtih študij z majhnim številom bolnikov (40 in 17 bolnikov). Štirideset (40) bolnikov z migreno so ocenili v odprti klinični študiji, ki je bila objavljena po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom (Prusinski, Wiad.Lek 1984). Večina od njih se je predhodno neuspešno zdravila z različnimi zdravili proti migreni, kot so dihidroergotamin, pizotifen in propranolol. Ob vključitvi v študijo so imeli bolniki od 1 do 3 napade na teden. Bolniki so prvih 10 dni prejeli 10 mg nicergolina trikrat na dan, potem pa od 3 do 5 tednov 5 mg trikrat na dan. Popolno olajšanje migrenskih napadov je doseglo 45 % bolnikov, medtem ko je zmanjšanje migrenskih napadov za vsaj 50 % doseglo 18 % bolnikov. Nicergolin so dajali tudi 17 bolnikom z migrenami za preprečevanje napadov (Prusinski, Wiad.Lek 1984). V osmih primerih je prišlo do popolne remisije, v treh primerih pa sta se pogostnost in intenzivnost napadov pomembno zmanjšali. V šestih primerih je bilo zdravljenje neučinkovito. Odbor CHMP je menil, da so ti podatki nezadostni, da bi lahko sklepali o koristni učinkovitosti nicergolina pri preprečevanju migrenskih glavobolov.

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 preprečevanju migrenskega glavobola. Na podlagi kliničnih izkušenj je skupina menila, da ne obstaja nobena posebna populacija, ki bi ji lahko zdravljenje s to učinkovino koristilo pri preprečevanju migrenskega glavobola. Skupina je zato zaključila, da ni jasno opredeljene populacije, ki se nezadostno odziva na standardno preprečevanje migrene, kadar obstaja terapevtska potreba po uporabi te učinkovine kot alternativnega/zadnjega zdravljenja.

### **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<sub>2B</sub>, ki jo povzročajo derivati ergot-alkaloidov, je obširno opisana v literaturi. Agonizem za receptorje 5-HT<sub>2B</sub> 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 razloži razlike, opažene pri poročanih deležih fibrotičnih reakcij. Čeprav je farmakološko zelo verjetno, da lahko derivati ergot-alkaloidov, ki delujejo kot agonisti receptorjev 5-HT<sub>2B</sub>, 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<sub>2B</sub>. Zato ni mogoče izključiti drugih mehanizmov, ki povzročajo fibrozo, kar kaže na vzročno povezavo med fibrozo in agonizmom receptorjev 5-HT<sub>2A</sub> ter 5-HT<sub>1B</sub> in tudi na verjetni učinek na transmittorje serotonina.

Poročali so o skupno 30 primerih, povezanih s fibrotičnimi dogodki. Glavno mesto fibroze je večinoma pljučno območje, prav tako pa tudi retroperitonealno in srčno območje.

Iz analize so izključili štiri primere fibrotičnih dogodkov. Pri poročanju petih primerov so bili podatki nezadostni, kar je onemogočilo smiselno oceno.

Pri preostalih 21 primerih ni bilo mogoče izključiti povezave med nicergolinom in fibrotičnim dogodkom ali morebitnim fibrotičnim dogodkom. V teh primerih se je dogodek pojavil od 5 mesecev do 30 let po zdravljenju z nicergolinom in pri bolnikih, starih med 59 in 90 let. V času dokumentiranja so se reakcije pojavile ob priporočenem dnevnem odmerku.

Vedno večje število primerov pljučnih reakcij in izboljšanje, opaženo po prekinitvi uporabe nicergolina pri 10 bolnikih brez sočasnih dejavnikov, podpirata vzročno vlogo nicergolina, predvsem pri 5 primerih, pri katerih se je izboljšanje potrdilo tudi z radiografijo ali slikanjem. Dokumentirano izboljšanje so

opazili od 3 do 10 mesecev po prekinitvi uporabe nicergolina, v štirih primerih brez zdravljenja s kortikosteroidi.

Odbor CHMP je menil, da vzročne vloge nicergolina pri peritonealni in srčni fibrozi ni mogoče izključiti. Odbor CHMP je omenil, da je lahko prav tako prisoten sum na prereditveno poročanje neželenih dogodkov, saj:

- se o neželenem učinku pri učinkovini, ki je v prometu dolgo časa, navadno poroča redkeje;
- je fibroza počasna in zahrbtna reakcija, ki se pojavi dolgo časa po zdravljenju, diagnoza pa je navadno zapoznela.

Glede na to, da so poleg verjetnega farmakološkega profila poročani primeri povezani z reakcijo, ki je težavna za pravočasno diagnosticiranje (zaznali simptomi) in verjetno prereditveno poročana, lahko sklenemo, da je uporaba nicergolina v odobrenem odmerku povezana s tveganjem fibrozičnih reakcij. Ker je fibroza resna, smrtno nevarna reakcija, ki se pojavi po dolgem času od zdravljenja z nicergolinom (zdravilom, ki se uporablja z indikacijami, ki zahtevajo dolgotrajnega zdravljenja), ima to vpliv na profil razmerja med tveganji in koristmi teh zdravil. Poleg tega so v francoski raziskavi, opravljeni leta 2011, odkrili nove primere, kar kaže, da trenutni ukrepi za zmanjševanje tveganja niso zadostni za preprečevanje razvoja fibrozičnih reakcij.

V varnostni zbirki podatkov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ni bilo nobenih primerov, ki bi poročali o prednostnem izrazu ergotizem, povezan z nicergolinom. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pa je priložil tudi analizo vseh spontanah poročil v zadnjih 40 letih ( $n = 390$ , vključno z 205 medicinsko potrjenimi primeri). Devetdeset (90) primerov vsebuje izraze, ki lahko kažejo na simptome ergotizma, kot so parestezija, mravljinčenje, ščemenje, intestinalna/cerebrovaskularna/periferna ishemija, ishemija jezika, angina pectoris, koronarnopatiya, bolečina v prsnem košu, navzea, bruhanje, diareja, bolečina v trebuhu, občutek mrazjenja, tromboza, kap, gangrena, nekroza, vazokonstrikcija/vazospazem, cianoza, mialgija, mišični krči, bolečina v okončinah, vertigo, hipoestezija, otopelost, glavobol, zmedenost, halucinacije. Odbor CHMP je zato sklenil, da ni mogoče izključiti možnosti, da so ti simptomi dejansko povezani z razvojem ergotizma.

Odbor CHMP je obravnaval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede ukrepov za zmanjšanje tveganja: vključitev informacij, povezanih s fibrozo in ergotizmom, v poglavje 4.4 Povzetka glavnih značilnosti zdravila. Vendar navedba informacij o teh dogodkih ni zadostna, da bi lahko med zdravljenjem preprečili razvoj fibroze in ergotizma 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 nicergolin, ni ugodno za 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, akutno retinopatijo žilnega izvora in preprečevanje migrenskega glavobola.

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

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov;
- 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 fibrozičnimi reakcijami ali ergotizmom in nicergolinom 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 nicergolina v zvezi s trenutno ocenjevanimi 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 nicergolin:
  - 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 intermitentne klavdikacije pri simptomatski periferni arterijski okluzivni bolezni (PAOD stadij II),
  - ni ugodno za dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma,
  - 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,
  - ni ugodno za preprečevanje migrenskega glavobola.

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

- spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravili iz Priloge I, ki vsebujejo nicergolin, 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 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.
- začasni umik dovoljenja za promet z zdravili iz Priloge I, ki vsebujejo nicergolin, če se kot del njihovega dovoljenja za promet z zdravilom ne odobrijo druge indikacije. Za preklic začasnega umika morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom ugotoviti specifično populacijo bolnikov, pri kateri so koristi zdravila večje od tveganja.