

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelserne eller for suspendering af
markedsføringstilladelserne under hensyntagen til de godkendte
indikationer for hvert lægemiddel**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder dihydroergocristin (se bilag I).

Den 18. januar 2012 indbragte Frankrig en sag i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for følgende lægemidler, der indeholder ergotderivater: dihydroergocryptin/koffein, dihydroergocristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin og nicergolin. Efter en national gennemgang af lægemiddelovervågningen i 2011 blev der gennem nye spontane indberetninger om enkelte af disse lægemidler identificeret alvorlige tilfælde af fibrose og ergotisme, og Frankrig mente, at dette sikkerhedsproblem ikke opvejes af den begrænsede dokumentation for virkningen. CHMP blev derfor anmodet om at afgive en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler, der indeholder ergotderivater, bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes for så vidt angår de nedenfor angivne indikationer:

- symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (ekskl. Alzheimers sygdom og anden demens)
- accessorisk behandling af claudicatio intermittens ved symptomatisk perifer arteriel okklusiv sygdom (PAOD Stage II)
- accessorisk behandling af Raynauds syndrom
- accessorisk behandling af fald i synsstyrke og forstyrrelser i det visuelle felt formentlig af vaskulær oprindelse
- akut retinopati af vaskulær oprindelse
- migræneprofylakse
- otostatisk hypotension
- symptomatisk behandling af venøs lymfeinsufficiens.

Dihydroergocristin er en partiel agonist for α -adrenoreceptorer, der reducerer aktiviteten af sympatiske centre, og er ansvarlig for en perifer adrenolytisk effekt med en forøget venøs vægtonus. Desuden har det en farmakologisk virkning på serotoninerge og dopaminerge receptorer, der medfører interessante virkninger på den cerebrale metabolisme. Det findes i kombination med raubasin, der er et adrenolytisk og sympatolytisk middel med en inhibitorisk virkning på sympatiske centre. Det giver et fald i blodtrykket og en stigning i det perifere blodomløb. Dets virkning skyldes primært dens α_1 -blokerende egenskaber. I Europa fås dihydroergocristin også i kombination med etofyllinum.

Nedenstående indikationer, som er godkendt for lægemidler indeholdende dihydroergocristin, er omfattet af denne indbringelsesprocedure og godkendt i mindst én medlemsstat (den specifikke ordlyd for indikationen kan variere fra lægemiddel til lægemiddel):

- symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (ekskl. Alzheimers sygdom og anden demens)
- accessorisk behandling af fald i synsstyrke og forstyrrelser i det visuelle felt formentlig af vaskulær oprindelse
- akut retinopati af vaskulær oprindelse.

Indehaverne af markedsføringstilladelsen forelagde alle tilgængelige data om virkning fra kliniske undersøgelser og observationsstudier, herunder oplysninger offentliggjort siden udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse. Indehaverne af markedsføringstilladelsen fremlagde desuden deres egne oversigter over og kritiske sammendrag af alle spontane indberetninger om fibrotiske reaktioner (kardielle med eller uden pulmonal arteriel hypertension, pulmonal, pleural, peritoneal, retroperitoneal osv.) og ergotisme sammen med deres lægemidler indeholdende ergotderivater. En gennemgang af alle andre tilgængelige data (dvs. litteraturoplysninger, prækliniske data og andre kliniske data, herunder epidemiologiske undersøgelser) af relevans for vurderingen af risikoen for fibrose blev tilvejebragt i det omfang, det var muligt.

CHMP har gennemgået de samlede tilgængelige data om dihydroergocristins sikkerhed og virkning.

Klinisk virkning

Indehaverne af markedsføringstilladelsen forelagde 27 litteraturhenvisninger til støtte for dihydroergocristins virkning ved indikationen "*symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (ekskl. Alzheimers sygdom og anden demens)*". Af

disse var 18 placebokontrollerede undersøgelser, 2 var aktivt kontrollerede undersøgelser, og 7 var åbne undersøgelser.

Af de 6 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser vurderede CHMP, at 5 undersøgelser ikke var relevante, fordi definitionen af diagnosen ikke var standardiseret, fordi intet primært effektkriterium blev udvalgt blandt den multidimensionale vurdering, fordi antallet af patienter pr. gruppe var lille (47-65), og fordi behandlingsvarigheden var kort (2 og 3 måneder). Resultaterne var heterogene og inkonsekvente. CHMP var af den opfattelse, at der ud fra disse undersøgelser ikke kunne drages nogen konklusion om virkningen. Den seneste undersøgelse (Vellas 1998 - ikke offentliggjort), som blev gjort tilgængelig efter udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, anvender en standarddefinition for diagnosen (patienterne skulle have et moderat hukommelsestab med en MMSE-score (Mini-Mental State Examination) > 25 og en totalscore > 38 og < 70 på Mac Nair og Kahns spørgeskema til selvsvurdering af vanskeligheder ved daglige aktiviteter) og foruddefinerer det primære effektkriterium (Mac Nair og Kahns selvsvurderingsskema samt Gröber og Buschkes test). I denne undersøgelse, der lever op til en tilstrækkelig metodisk kvalitet, blev der imidlertid observeret en ikke-signifikant forskel mellem dihydroergocristin + raubasin-gruppen og placebogruppen.

Der var 3 placebokontrollerede undersøgelser med en undersøgelsespopulation på 200-240 patienter. Blandt disse 3 undersøgelser blev der i publikationer fra Lazzaroni *et al* og Aranda *et al* påvist overlegenhed i forhold til placebo, mens undersøgelsen fra Vellas *et al* viste lignende virkning for placebo.

Der findes yderligere 2 undersøgelser af Hugonot *et al*, der omfattede en population på 114-127 patienter, og som begge påviste overlegenhed i forhold til placebo. Lignende resultater foreligger fra seks af de evaluerbare undersøgelser med en population på under 100 patienter.

Selv om der er enighed om, at den medicinske terminologi, der anvendes i dag, adskiller sig fra tidligere anvendt terminologi, og at data skal vurderes med dette aspekt for øje, skyldes det kliniske symptom på demens forskellige patofysiologiske processer, der gør pooling og sammenligning af data vanskelig, især når de enkelte undersøgelser anvender forskellige inklusionskriterier.

Alle de indsendte data blev gennemgået og taget i betragtning, og selv om der kan være tegn på en mild virkning af dihydroergocristin ved "*behandling af kronisk kognitiv funktionsnedsættelse hos ældre*", anses virkningen ikke for at være tilstrækkelig dokumenteret, navnlig på grund af uoverensstemmelser i data fra de større undersøgelser.

En videnskabelig rådgivende gruppe (SAG) blev efter anmodning fra CHMP indkaldt til møde i december 2012, hvor eksperterne på baggrund af deres kliniske erfaring drøftede, om dette stof spiller en rolle i symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (ekskl. Alzheimers sygdom og anden demens). Gruppen understregede, at den ansøgte indikation ikke længere anvendes i klinisk praksis, og at der ud fra et klinisk synspunkt på nuværende tidspunkt ikke er beviser for et terapeutisk behov for dette aktive stof ved behandling af kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre.

Hvad angår indikationerne "*accessorisk behandling af fald i synsstyrke og forstyrrelser i det visuelle felt formentlig af vaskulær oprindelse*" og "*akut retinopati af vaskulær oprindelse*" anså CHMP de få fremlagte prækliniske resultater, der indberetter om virkningerne af topiske doser af dihydroergocristin, som utilstrækkelige til at understøtte brugen af dihydroergocristin som middel til sænkning af det intraokulære tryk (IOP) hos mennesker eller til andre øjensygdomme, der formodes at være af vaskulær oprindelse. Desuden blev det påpeget, at topiske instillationer med dihydroergocristin ligger uden for denne procedures anvendelsesområde. CHMP bemærkede desuden det standpunkt, som en af indehaverne af markedsføringstilladelsen havde, nemlig at den okulære indikation ikke kan opretholdes på grund af begrænsninger i de tilgængelige data

Klinisk sikkerhed

Ergotderivater er kendt for at kunne forårsage fibrose, navnlig hjerteklapfibrose. Forholdet mellem fibrose og ergotderivaters aktivering af serotonerge receptorer, især 5-HT_{2B}-receptorer, er udførligt beskrevet i litteraturen. Agonisme til 5-HT_{2B}-receptorer forårsager en proliferativ respons og medfører celledeling og dannelse af fibrotisk væv. Samlet set kan den varierende affinitet for serotonerge receptorer med forskellige ergotderivater og de anvendte terapeutiske doser forklare de forskelle, der er observeret i forbindelse med indberetningsfrekvensen for fibrotiske reaktioner. Skønt det ud fra et farmakologisk synspunkt er meget sandsynligt, at ergotderivater, der optræder som 5-HT_{2B}-

receptoragonister, kan fremkalde "serotonerg" hjerteklapsygdom svarende til den, der forårsages af carcinoide tumorer eller fibrotiske læsioner i andet væv, skal det imidlertid erindres, at nogle ergotderivater ikke er 5-HT_{2B}-receptoragonister. Derfor kan andre mekanismer, der forårsager fibrose, ikke udelukkes, hvilket tyder på en årsagssammenhæng mellem fibrose og agonisme af 5-HT_{2A}- og 5-HT_{1B}-receptorer, og ligeledes en sandsynlig virkning på serotonintransporteren.

Dataene fra de indberettede tilfælde af fibrose (n=12) er udtryk for dihydroergocristins evne til at forårsage fibrotiske reaktioner, hovedsageligt lokaliseret i det pulmonale område, også i betragtning af en forbedring hos enkelte patienter efter seponering af lægemidlet. Underrapportering kan også mistænkes, fordi stoffet har været på markedet i lang tid, og fordi fibrose allerede er nævnt som en bivirkning i produktinformationen.

Selv om der i nogle tilfælde har været ordineret konfunderende behandling (der vides at medføre fibrotisk reaktion), kan det ikke udelukkes, at der er en sammenhæng mellem observerede fibrotiske reaktioner og behandling med dihydroergocristin. Det skal også understreges, at der er indberettet om reduktion af udvidelsen af fibrotisk plaque længe efter inddragelse af dihydroergocristin, om forbedringer efter seponering af dihydroergocristin samt om positiv fornyet behandling (hvor symptomer opstod på ny efter genoptagelse af behandling). Dette tyder på en årsagssammenhæng mellem fibrose og dihydroergocristin.

Derudover er der i litteraturen indberettet ét tilfælde af retroperitoneal fibrose (vedrørende fibrotisk plaque), og en scanning, der blev foretaget et år efter seponering af dihydroergocristin, afslørede en markant reduktion af fibrotisk plaque, hvilket ifølge CHMP taler for en årsagssammenhæng mellem observeret retroperitoneal fibrose og dihydroergocristin.

På grundlag af disse data og den farmakologiske sandsynlighed anses dihydroergocristin for at være tilknyttet fibrotiske reaktioner. Endvidere skal det understreges, at sådanne bivirkninger er alvorlige, kan være dødelige og kan øge risikoen for, at patienten udvikler en fibrotisk lidelse ved langvarig brug i henhold til de godkendte indikationer.

På baggrund af de indberettede tilfælde kan vasokonstriktion forårsaget af dihydroergocristin heller ikke udelukkes.

CHMP tog de af indehaverne af markedsføringstilladelsen foreslåede risikominimeringsforanstaltninger i betragtning. Disse omfattede begrænsning af behandlingsvarighed under visse betingelser, kontraindicering af lægemidlet hos patienter med præeksisterende fibrose eller sammen med andre lægemidler, udstedelse af en DHPC-meddelelse (direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren), der redegør for risikoen, en tjekliste til ordinerende læger og en farmakologisk *in vitro*-undersøgelse af 5-HT-underklasse-receptorers affinitet til lægemidlet.

Skønt enkelte af de foreslåede foranstaltninger kunne medvirke til at identificere patienter med præeksisterende fibrose, relevant samtidig lægemiddelbehandling og øget risiko, påpegede udvalget, at foranstaltningerne ikke er tilstrækkelige til at undgå, at nogle patienter under behandlingen udvikler fibrose og ergotisme.

Samlet set var CHMP af den opfattelse, at der i betragtning af de meget begrænsede data vedrørende virkningen ikke findes situationer, der kan retfærdiggøre, at en patient udsættes for risikoen for fibrose og ergotisme.

Benefit / risk-forholdet

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder dihydroergocristin, ikke er gunstigt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF til symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (ekskl. Alzheimers sygdom og anden demens), til accessorisk behandling af fald i synsstyrke og forstyrrelser i det visuelle felt formentlig af vaskulær oprindelse og til akut retinopati af vaskulær oprindelse.

Begrundelser for ændring / suspendering af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget vurderede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler, der indeholder ergotderivater, ved de berørte indikationer.

- Udvalget noterede sig de overordnede data indgivet af indehaverne af markedsføringstilladelsen samt den videnskabelige rådgivende gruppes resultater.
- Udvalget vurderede, at der ikke kan udelukkes en mulig årsagssammenhæng mellem fibrotiske reaktioner eller ergotisme og dihydroergocristin. Tilgængelige data tyder faktisk på en sådan årsagssammenhæng. Sådanne bivirkningers sværhedsgrad og deres mulige dødelige udfald understreges.
- Udvalget er af den opfattelse, at beviserne for klinisk signifikant virkning af dihydroergocristin i de aktuelt vurderede indikationer er meget begrænsede, hvorfor den potentielle fordel for patienter i disse indikationer opvejes af de ovenfor identificerede risici.
- Udvalget vurderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder dihydroergocristin:
 - ikke er fordelagtigt til symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (ekskl. Alzheimers sygdom og anden demens)
 - ikke er fordelagtigt til accessorisk behandling af fald i synsstyrke og forstyrrelser i det visuelle felt formentlig af vaskulær oprindelse
 - ikke er fordelagtigt til akut retinopati af vaskulær oprindelse.

Derfor anbefaler CHMP i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF følgende:

- ændring af betingelserne i markedsføringstilladelsen for lægemidler, der indeholder dihydroergocristin, som omhandlet i bilag I, med henblik på at slette nedenstående indikationer i produktinformationen (den specifikke ordlyd for indikationen kan variere fra lægemiddel til lægemiddel og fra land til land) samt af enhver relevant henvisning til disse indikationer i produktinformationen, såfremt der i markedsføringsføringstilladelsen er godkendt andre terapeutiske indikationer:
 - symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (ekskl. Alzheimers sygdom og anden demens)
 - accessorisk behandling af fald i synsstyrke og forstyrrelser i det visuelle felt formentlig af vaskulær oprindelse
 - akut retinopati af vaskulær oprindelse
- suspendering af markedsføringstilladelsen for lægemidler, der indeholder dihydroergocristin, som omhandlet i bilag I, såfremt der i markedsføringstilladelsen ikke er godkendt andre indikationer. For at ophæve suspenderingen skal indehaverne af markedsføringstilladelsen identificere en specifik patientpopulation, hos hvem fordelene ved lægemidlet opvejer de fundne risici.