

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne eller, i givet fald, suspendering af markedsføringstilladelserne, under hensyntagen til de godkendte indikationer for de enkelte produkter

Videnskabelige konklusioner

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

Den 18. januar 2012 indbragte Frankrig en sag i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF vedrørende følgende lægemidler indeholdende ergotderivater: dihydroergocryptin/cafein, dihydroergocristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin og nicergolin. Ved en national gennemgang af lægemiddelovervågning i 2011 fandtes nye spontane indberetninger af alvorlige tilfælde af fibrose og ergotisme med nogle af disse produkter, og Frankrig fandt ikke, at denne sikkerhedsmæssige betænkelighed opvejes af den begrænsede dokumentation for virkning. CHMP blev derfor anmodet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende ergotderivater burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages i forbindelse med nedenstående indikationer:

- symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens)
- supplerende behandling af claudicatio intermittens ved symptomatisk perifer arteriel okklusiv sygdom (PAOD stadium II)
- supplerende behandling af Raynauds syndrom
- supplerende behandling af synsnedsættelse og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag
- akutte retinopatii af vaskulær årsag
- forebyggelse af migræne
- ortostatisk hypotension
- symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens.

Dihydroergotaminmesylat (dihydroergotamin - DHE) er et halvsyntetisk derivat af ergotamin. Det har længe været anvendt til behandling af migræne på grund af sin vasokonstriktoriske virkning, som er mildere end den af ergotamin. Dihydroergotamin anvendes til forebyggelse af migræne som oral langtidsbehandling. Til akut behandling af migræne administreres det parenteralt eller som nasalspray, da den orale biotilgængelighed af det uændrede stof er lav.

Virkningen af dihydroergotamin til akut behandling af migræneanfald er ikke omfattet af denne indbringelse og vil ikke blive gennemgået. Virkningen af dihydroergotamin ved subkutan, intramuskulær eller intravenøs injektion eller som intranasal spray er heller ikke omfattet af denne indbringelse og vil ikke blive gennemgået.

For lægemidler indeholdende dihydroergotamin omfatter denne indbringelsesprocedure følgende indikationer, som er godkendt i mindst én medlemsstat (den konkrete ordlyd af indikationen kan være forskellig for forskellige produkter):

- forebyggelse af migræne
- ortostatisk hypotension
- symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens.

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne fremlagde alle foreliggende data om virkning fra kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser, herunder data, der er blevet tilgængelige siden udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse. Indehaverne af markedsføringstilladelseerne fremlagde desuden deres egne oversigter og kritiske sammenfatninger af alle spontane indberetninger af fibrotiske reaktioner (kardiale med eller uden pulmonal arteriel hypertension, pulmonale, pleurale, peritoneale, retroperitoneale osv.) samt ergotisme med lægemidler indeholdende ergotderivater. I det omfang det var muligt, blev der desuden forelagt en gennemgang af alle andre foreliggende data (dvs. litteratordata, prækliniske data og andre kliniske data, herunder epidemiologiske undersøgelser), som var relevante for vurdering af risikoen for fibrose.

CHMP har vurderet samtlige tilgængelige data om sikkerheden og virkningen af dihydroergotamin.

Klinisk virkning

Data vedrørende virkningen ved indikationen "*forebyggelse af migræne*" er baseret på nogle få randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede undersøgelser eller dobbeltblindede ikke-placebokontrollerede undersøgelser samt åbne undersøgelser, hvoraf størstedelen blev udført efter udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse.

De dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser var gamle og sædvanligvis ikke udført med metoder, der lever op til en nutidig standard. Det inkluderede antal patienter var lavt, og behandlingsvarigheden for kort, og de anvendte parametre for klinisk virkning er ikke i overensstemmelse med de europæiske retningslinjer for klinisk undersøgelse af lægemidler til behandling af migræne.

I den eneste nyere, store undersøgelse med hensigtsmæssigt design (dobbeltblindet, placebokontrolleret med 5-måneders behandlingsvarighed) (PROMISE-undersøgelsen), der blev stillet til rådighed efter udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, fandtes der ikke evidens for virkningen af dihydroergotamin til forebyggelse af migræne, da der ikke var statistisk signifikant forskel mellem det aktive stof og placebo. I alt 363 patienter blev behandlet med dihydroergotamin eller placebo i fire måneder efter en 1-måneders indkøringsperiode på placebo. Hyppigheden af migræneanfald (det primære kriterium for virkning) var ikke statistisk signifikant forskelligt i dihydroergotamin-gruppen ($-1,84 \pm 1,55$) fra placebogruppen ($-1,67 \pm 1,49$) ($p=0,220$). Der var ikke statistisk signifikant forskel i procentdelen af responderende patienter (61,1 % i dihydroergotamin-gruppen mod 55,9 % i placebogruppen).

Der blev udført en post hoc-analyse i undergruppen af patienter ($n=288$) med funktionelt handicap og nedsat livskvalitet (defineret som Migraine Specific Quality of Life, MSQ <80). Efter 4-måneders behandling aftog anfaldshyppigheden med $2,0 \pm 1,6$ (-60,0 %) med dihydroergotamin, mod $1,7 \pm 1,5$ (-48,8 %) med placebo ($p=0,014$ for de relative ændringer). For den undergruppe af patienter, der ikke havde nedsat livskvalitet, iagttoges ikke signifikant bedring i forhold til placebo. Undersøgelsen dokumenterer ikke virkning af dihydroergotamin til forebyggelse af migræne i betragtning af, at der ikke var statistisk signifikant forskel mellem dihydroergotamin og placebo i reduktion af hyppigheden af migræneanfald (det primære kriterium for virkning) hos den samlede population.

Litteraturdata tyder på en mulig virkning af oral indtagelse af dihydroergotamin til forebyggelse af migræne, men der er fortsat kun svag videnskabelig evidens herfor. Der er kun ringe evidens fra dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske undersøgelser, og undersøgelserne tegner ikke noget ensartet billede af virkningen af oralt ergotamin sammenholdt med placebo eller andre stoffer til forebyggelse af migræne, da de gav både positive og negative resultater.

Som konklusion var de af markedsføringstilladelsesindehaverne forelagte undersøgelser ikke udført med tidssvarende metoder. Det inkluderede antal patienter var lille, og behandlingsvarigheden var for kort. I den eneste nyere, større undersøgelse med fyldestgørende design (PROMISE-undersøgelsen) var der ingen statistisk signifikant forskel mellem dihydroergotamin og placebo i reduktion af hyppigheden af migræneanfald (det primære kriterium for virkning) i den samlede population.

Desuden blev der på anmodning af CHMP i december 2012 indkaldt en videnskabelig rådgivende gruppe, hvor eksperterne ud fra deres kliniske erfaring drøftede, om dette stof har en plads i forebyggelse af migræne. På grundlag af de kliniske erfaringer fandt gruppen, at der ikke findes nogen nærmere bestemt population, der vil kunne have fordel af behandling med dihydroergotamin til forebyggelse af migræne. Gruppen var derfor af den opfattelse, at der ikke findes nogen klart afgrænset population, som responderer utilfredsstillende på sædvanlig forebyggende migrænebehandling og har behov for behandling med dette stof som en alternativ/sidste behandlingsmulighed.

For indikationen "*ortostatisk hypotension*" anså CHMP de forelagte undersøgelser for at være af ringe metodemæssig kvalitet: Det var hovedsagelig ukontrollerede undersøgelser, og der var kun én dobbeltblindet undersøgelse, men med et lille antal patienter. Nogle af undersøgelserne vedrørte injektionspræparater eller doser højere end de anbefalede (op til 42 mg dagligt i stedet for 10 mg dagligt). Patientpopulationen var uensartet eller bestod af patienter med hypotension fremkaldt af psykoaktive lægemidler. I disse undersøgelser synes det aktive stof at have nogen virkning, men kun ved injektion eller ved doser højere end den godkendte dosering. Den godkendte orale dosering synes at have svag eller ingen virkning på grund af stoffets lave biotilgængelighed.

Kun én undersøgelse, Thulesius (1986), viste signifikant reduceret momentant blodtryksfald ved overgang til stående stilling ved en dosis på 10 mg af dihydroergotamin dagligt i forhold til placebo hos patienter med hypotension fremkaldt af psykoaktive lægemidler. Denne undersøgelse blev tilgængelig efter udstedelse af den oprindelige markedsføringsgodkendelse. Undersøgelsens design blev anset for acceptabelt af CHMP (dvs. kontrolleret, randomiseret, dobbeltblindet), men undersøgelsens størrelse blev anset for at være lille ($n=58$). Desuden blev patienterne inkluderet, hvis de udviste et fald i systolisk blodtryk på mere end 10 mmHg, hvilket ikke er i overensstemmelse med den anerkendte definition af ortostatisk hypotension (mindst 20 mm Hg under baseline). Det systoliske blodtryk i placebogruppen og i dihydroergotamin-gruppen var allerede forskelligt ved baseline. Virkningen blev

vurderet ved sammenholdelse af målinger af det absolutte blodtryk efter behandling frem for ved sammenligning af forskelle mellem liggende og stående blodtryk, hvilket ikke blev anset for acceptabelt. CHMP anførte desuden, at den undersøgte population, der udelukkende bestod af patienter med lægemiddelinduceret ortostatisk hypotension, ikke er repræsentativ for virkningen af dihydroergotamin hos hele populationen af patienter med ortostatisk hypotension.

CHMP bemærkede desuden, at flere markedsføringstilladelsesindehavere fandt, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for indikationen ortostatisk hypotension ved oral indgift af dihydroergotamin.

Desuden blev der på anmodning af CHMP i december 2012 indkaldt en videnskabelig rådgivende gruppe, hvor eksperterne ud fra deres kliniske erfaring drøftede, om dette stof har en plads i behandlingen af ortostatisk hypotension. På grundlag af de kliniske erfaringer fandt gruppen, at dihydroergotamin kun sjældent er blevet anvendt til behandling af ortostatisk hypotension, og uden klar fordel for patienterne. Desuden var det den intravenøse formulering af produktet, der blev anvendt, ikke den orale formulering, som denne indbringelsesprocedure vedrører. Det var derfor gruppens opfattelse, at den foreliggende evidens viser, at der ikke er behov for dette stof, da der ikke findes nogen klar undergruppe af patienter, som vil have fordel af det.

For indikationen "*symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens*" er der kun udført meget få undersøgelser. Den åbne undersøgelse (Wenzel-E et al, 1989), der blev tilgængelig efter udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, omhandler anvendelse af dihydroergotamin ved venøs insufficiens. 12 patienter med perifer venøs insufficiens blev først behandlet med intravenøs dihydroergotamin, efterfulgt af oralt dihydroergotamin i en uge. Skønt der var signifikant reduktion i venekapacitet, erythrocytgenomstrømning i kapillærerne og peakflow af reaktiv hyperæmi, kunne CHMP ikke drage nogen konklusion om virkningen af dihydroergotamin på grund af den meget lille patientgruppe, det ukontrollerede design og andre metodologiske begrænsninger.

De forelagte undersøgelser er gamle og af ringe metodologisk kvalitet: ukontrolleret, åbent design med et lille antal patienter (n=12 i Wenzel, 1989, den nyeste undersøgelse). Til nogle af dem blev der anvendt intravenøs administration, som ikke er omfattet af denne indbringelsesprocedure for dihydroergotamin. Patienternes sygdom er ikke veldefineret, hvilket ligeledes gælder endepunkterne. Relevansen af de kliniske endepunkter er tvivlsom. CHMP bemærkede, at flere markedsføringstilladelsesindehavere fandt, at der ikke er tilstrækkelig evidens for indikationerne for oralt dihydroergotamin til symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens, og var af den opfattelse, at disse undersøgelser ikke giver grundlag for videnskabelige konklusioner om virkningen af dihydroergotamin.

Klinisk sikkerhed

Ergotderivater er kendt for at kunne inducere fibrose, navnlig af hjerteklapperne. Sammenhængen mellem fibrose og ergotderivaters aktivering af serotoninerge receptorer, navnlig 5-HT_{2B}-receptorer, er udførligt beskrevet i litteraturen. Agonistisk påvirkning af 5-HT_{2B}-receptorer fremkalder en proliferativ respons og mitogenicitet af de celler, der udtrykker denne receptor, hvilket medfører fibrogenese. Overordnet kan de iagttagne forskelle i indberetningshyppigheden for fibrotiske reaktioner muligvis forklares af den varierende affinitet for serotoninerge receptorer af de forskellige ergotderivater og de anvendte terapeutiske doser. Skønt det farmakologisk er stærkt sandsynligt, at ergotderivater gennem deres virkning som 5-HT_{2B}-receptoragonister kan fremkalde "serotonerg" klapsygdom svarende til den, der fremkaldes af carcinoidtumorer eller fibrotiske forandringer i andre væv, må man derfor være opmærksom på, at visse ergotderivater ikke er 5-HT_{2B}-receptoragonister. Andre fibrosefremkaldende mekanismer kan således ikke udelukkes, hvilket tyder på en årsagssammenhæng mellem fibrose og agonistisk påvirkning af 5-HT_{2A}- og 5-HT_{1B}-receptorer og sandsynligvis også en virkning på serotonintransporteren.

Vedrørende de indberettede tilfælde hæftede CHMP sig ved problemet med underindberetning for dette produkt i betragtning af den periode, det har været på markedet. Man kan have formodning om underindberetning på baggrund af, at:

- bivirkninger med et stof, der har været markedsført i lang tid, sædvanligvis indberettes mindre
- fibrose nævnes i flere gældende europæiske produktresuméer, og forventede reaktioner bliver ofte underindberettet
- fibrose desuden er en snigende reaktion, der opstår efter lang tids behandling og derfor ofte diagnosticeres med forsinkelse.

Desuden er de sikkerhedsdata, der er forelagt af visse markedsføringstilladelsesindehavere, ufuldstændige (der er tidsmæssig forskydning mellem den betragtede periode og markedsføringsperioden for produktet), og det kan ikke udelukkes, at der er udeladt indberettede tilfælde med de pågældende produkter.

Totalt var der 8 tilfælde af fibrotiske bivirkninger i en fransk oversigt udarbejdet i 2011, og af de 75 tilfælde, der blev indberettet af markedsføringstilladelsesindehavere, blev 50 anset for potentielt at have sammenhæng med dihydroergotamin, herunder 24 uden konfunderende faktor. Ét tilfælde var konfunderet af anamnesen, og i 25 tilfælde angaves der at have været anvendt samtidigt mistænkte lægemidler: benfluorex (4 tilfælde), dexflenfuramin (4 tilfælde), pergolid (1 tilfælde), betablokkere (9 tilfælde), fenofibrat (2 tilfælde) og ergotderivater (8 tilfælde). Disse samtidigt mistænkte lægemidler vides at fremkalde fibrose. CHMP bemærkede dog, at betablokkere ikke er almindeligt anerkendt som årsag til fibrose. I visse publicerede artikler anses de for at være årsag til retroperitoneal fibrose (P. Meier et al, *La fibrose rétro-péritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173-180*).

I de indberettede tilfælde var dihydroergotamin hovedsagelig indiceret til migræne eller hovedpine (30 patienter) og blev anvendt i den anbefalede daglige dosering. Som forventet optrådte fibrose hovedsagelig hos kvindelige patienter (68 %) efter langtidsbehandling med dihydroergotamin (gennemsnitligt 9,1 år), og den hyppigste indberettede type fibrosereaktion var retroperitoneal (36 %), efterfulgt af kardial (30 %) og pleural (18 %).

Næsten alle tilfældene var alvorlige (93 % af de tilfælde, hvor alvorligheden blev angivet), og behandlingen med dihydroergotamin blev seponeret i 91 % af de tilfælde, hvor oplysning herom foreligger; i 57 % af disse tilfælde blev udfaldet angivet som bedring eller restitution. CHMP bemærkede imidlertid, at for de fleste af disse patienter var den iagttagne bedring eller restitution forudgået af kortikosteroidbehandling eller operativ behandling (hjerterklapudskiftning), og at angivelsen af bedring i de fleste tilfælde er baseret på kliniske symptomer (ingen scanning).

På baggrund af, at de indberettede tilfælde vedrører en reaktion, der er vanskelig at diagnosticere tidligt (forsinket opståen af symptomer) og antagelig er underindberettet, og på baggrund af dihydroergotamins plausible farmakologiske profil konkluderes det, at dihydroergotamin i den godkendte dosering har stærk sammenhæng med risiko for fibrotiske reaktioner. Da fibrose er en livstruende reaktion, som ses efter langtidsbehandling med dihydroergotamin (et lægemiddel, der anvendes ved indikationer, som kræver langtidsbehandling), har dette endvidere betydning for benefit/risk-forholdet for produkterne.

I den franske oversigt fra 2011 blev der desuden fundet 8 nye spontane indberetninger, der viser, at de nuværende risikominimeringsforanstaltninger ikke er tilstrækkelige til at forhindre udvikling af fibrotiske reaktioner.

Markedsføringstilladelsesindehavernes gennemgang var ikke udtømmende hvad angår risikoen for ergotisme, og for størstedelens vedkommende var det uklart, hvilken metode de havde anvendt til at finde tilfælde af ergotisme. Nogle af symptomerne ved ergotisme kan forveksles med migrænesymptomer og bliver derfor ikke indberettet som en bivirkning. Der blev imidlertid af markedsføringstilladelsesindehaverne indberettet 134 tilfælde af ergotisme eller symptomer med potentiel sammenhæng med ergotisme.

Ergotisme er en alvorlig reaktion, der i sjældne tilfælde er beskrevet at medføre alvorlige sequelae efter f.eks. amputation eller colonresektion. Denne reaktion forekom hos unge patienter (gennemsnitsalderen blandt de indberettede tilfælde var 41 år), og tiden til indsætten efter initiering af behandlingen med dihydroergotamin var kort (under to år, gennemsnit: 2 dage). Alvorligheden af sådanne bivirkninger og deres potentielle fatale udfald understreges.

Symptomerne på ergotisme er anført i punkt 4.8 og 4.9 i alle produktresuméer, og ergotisme nævnes i punkt 4.4 som en følge af anvendelse af dihydroergotamin i lang tid eller i høje doser. For alle produkterne er CYP3A-hæmmere kontraindiceret sammen med dihydroergotamin (punkt 4.5), og for nogle er også vasokonstringerende midler kontraindiceret sammen med dihydroergotamin. I over halvdelen af de indberettede tilfælde af ergotisme var der imidlertid ingen overdosering eller anvendelse af et kontraindiceret lægemiddel. Det indberettede antal tilfælde med et kontraindiceret samtidigt anvendt lægemiddel viser desuden, at oplysningerne i produktresuméet ikke er tilstrækkelige til at undgå, at patienterne eksponeres for den alvorlige risiko for ergotisme.

Som konklusion er ergotisme en velkendt bivirkning af ergotderivater i forbindelse med overdosering eller interaktion. På baggrund af de indberettede antal tilfælde med dihydroergotamin, hvor der

forekom symptomer relateret til ergotisme (trods sandsynlig manglende indberetning af tilfælde), selv når dihydroergotamin blev anvendt i henhold til anbefalingerne (ingen overdosering, intet kontraindiceret lægemiddel og kort behandlingsperiode), den høje farmakologiske plausibilitet og i de fleste tilfælde en påfaldende tidsmæssig sammenhæng findes behandling med dihydroergotamin at udsætte patienterne for høj risiko for ergotisme. På baggrund af de alvorlige konsekvenser af ergotisme (sequelae, behov for operationer, amputation), den unge alder af patienter med symptomer på ergotisme og den korte tid til indsættelse af reaktioner er sikkerhedsprofilen af dihydroergotamin højst problematisk.

CHMP gennemgik markedsføringstilladelsesindehavernes forslag til risikominimeringsforanstaltninger. Disse bestod i begrænsning af de terapeutiske indikationer og anbefaling af tæt overvågning af patienter samt udsendelse af en direkte meddelelse til sundhedspersoner (DHPC). Skønt nogle af de foreslåede foranstaltninger kan tænkes at være medvirkende til tidlig identifikation af patienter med fibrose, kan det være for sent, da disse reaktioner undertiden er irreversible. Udvalget fastslog derfor, at de foreslåede foranstaltninger er utilstrækkelige til at undgå, at nogle patienter udvikler fibrose og ergotisme under behandlingen.

På baggrund af de meget begrænsede data om virkning fandt CHMP overordnet, at ingen situation kan berettige, at en patient udsættes for risiko for fibrose og ergotisme.

Benefit / risk-forhold

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende dihydroergotamin til oral anvendelse ikke er positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF til forebyggelse af migræne, til ortostatisk hypotension eller til symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens.

Begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelserne / ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for de pågældende indikationer for lægemidler indeholdende ergotderivater
- udvalget gennemgik alle data, der var forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelse, og resultatet af mødet i den videnskabelige rådgivende gruppe
- udvalget fandt, at der ikke kan udelukkes en potentiel årsagssammenhæng mellem dihydroergotamin og fibrotiske reaktioner eller ergotisme. De foreliggende data tyder faktisk på en sådan årsagssammenhæng. Alvorligheden af sådanne bivirkninger og deres mulige fatale udfald understreges
- udvalget finder, at dokumentationen for en væsentlig klinisk virkning af oral anvendelse af dihydroergotamin til de nuværende godkendte indikationer er meget begrænset, og at de potentielle fordele for patienterne ved disse indikationer derfor ikke opvejer den ovenfor omtalte risiko
- udvalget fandt, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dihydroergotamin:
 - ikke er positivt til forebyggelse af migræne
 - ikke er positivt til ortostatisk hypotension
 - ikke er positivt til symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens

anbefaler CHMP derfor i overensstemmelse med artikel 116, i direktiv 2001/83/EF:

- ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for de i bilag I anførte lægemidler indeholdende dihydroergotamin, således at nedenstående indikationer i produktinformationen slettes (den konkrete ordlyd af indikationen kan variere fra produkt til produkt og fra land til land),

hvilket ligeledes gælder enhver relevant omtale af disse indikationer i produktinformationen, når andre terapeutiske indikationer er godkendt som en del af markedsføringstilladelsen:

- forebyggelse af migræne
- ortostatisk hypotension
- symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens
- suspendering af markedsføringstilladelsen for de i bilag I omhandlede lægemidler indeholdende dihydroergotamin, når ingen andre indikationer er godkendt som en del af markedsføringstilladelsen. For at ophæve suspenderingen skal indehaverne af markedsføringstilladelse udpege en konkret patientpopulation, for hvilken fordelene ved produktet opvejer risikoen.