

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 nicergolin (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, at denne sikkerhedsmæssige betænkelighed ikke opvejes af den begrænsede dokumentation for virkning. CHMP blev derfor anmodet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelse 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
- Akut retinopati af vaskulær årsag
- Forebyggelse af migræne
- Ortostatisk hypotension
- Symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens

Nicergolin er et halvsyntetisk ergolinderivat, der synes at have følgende virkning: (i) som α_1 -adrenoceptorantagonist fremkalder det vasodilatation og øger den arterielle blodgennemstrømning; (ii) det forstærker funktionen af kolinerge og katekolaminerne neurotransmittere; (iii) det hæmmer trombocyttaggregation; (iv) det forstærker den metaboliske aktivitet, resulterende i øget oxygen- og glukoseforbrug; og, (v), det har neurotrop og antioxidant virkning.

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

- 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

Demens og demensrelaterede indikationer er ikke omfattet af denne indbringelse.

Indehaverne af markedsføringstilladelse 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 markedsføringstilladelse 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 nicergolin.

Klinisk virkning

For indikationen "*symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens)*" var data

vedrørende virkning hovedsagelig udledt af publicerede undersøgelser hos patienter med demens (Alzheimers sygdom, multiinfarkt-demens, vaskulær demens, Parkinsons sygdom osv.), skønt demens ikke er omfattet af denne indbringelsesprocedure.

Overordnet var undersøgelseernes design tilfredsstillende (randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede), diagnoserne blev stillet i henhold til klassifikationskriterier på tidspunktet for undersøgelserne, og de primære skalaer for virkning var fastlagt a priori (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Resultaterne viser statistisk signifikant forskel mellem nicergolin og placebo til fordel for nicergolin.

Indehaverne af markedsføringstilladelse finder, at den mest omfattende gennemgang af virkningen af nicergolin blev foretaget i en metaanalyse i 2008 udført af Winblad et al. Denne publikation beskrev således en metaanalyse af 13 dobbeltblindede, placebokontrollerede, randomiserede undersøgelser, der blev udført af Cochrane Collaboration i 2001. Denne Cochrane-gennemgang af virkningen af nicergolin blev foretaget hos patienter med let til moderat demens og er derfor ikke omfattet af denne indbringelse.

CHMP bemærkede, at ingen af undersøgelseernes design tog henblik på den konkrete indikation, der er under vurdering (*symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens)*), og at dataene yderligere svækkes af de publicerede undersøgelser skævhed og forskelle i forhold til den nuværende opfattelse af korrekte diagnosekriterier.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde endvidere oplysninger om seks kliniske sammenlignende studier ved senil cerebral insufficiens og en kort beskrivelse af en ikke-sammenlignende undersøgelse samt tre observationsundersøgelser til underbygning af virkningen af nicergolin ved den specifikke indikation "*symptomatisk behandling af let kognitiv hæmning af vaskulær årsag hos ældre*". CHMP fandt, at der på grundlag af disse data overordnet er nogen evidens for, at nicergolin har positive virkninger på kognitiv funktion og adfærd hos patienter med senil cerebral insufficiens af forskellige årsager. Den kliniske relevans er imidlertid ukendt. På baggrund af de begrænsede oplysninger fra disse undersøgelser (der blev kun forelagt sammenfatninger af undersøgelserne) og uklarheden om de anvendte inklusions- og eksklusionskriterier og statistiske analyser kan der ikke drages nogen konklusion af de fremlagte data.

CHMP konkluderede, at de forelagte data derfor ikke giver mulighed for at drage nogen konklusion om virkningen af nicergolin til "*symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og andre former for demens)*".

Desuden blev der på anmodning af CHMP indkaldt en videnskabelig rådgivende gruppe, hvor eksperterne ud fra deres kliniske erfaring drøftede, om dette stof har en rolle i symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (undtagen Alzheimers sygdom og andre former for demens). Gruppen fremhævede, at den påberåbte indikation ikke længere benyttes i klinisk praksis, og at der på nuværende tidspunkt ikke er evidens for et terapeutisk behov for nicergolin til behandling af kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre.

Der blev ikke forelagt data for indikationen "*supplerende behandling af claudicatio intermittens ved symptomatisk perifer arteriel okklusiv sygdom (PAOD stadium II)*", hvorfor denne indikation blev betragtet som udokumenteret af CHMP.

For indikationen "*supplerende behandling af Raynauds syndrom*" vurderede de forelagte undersøgelser ikke reelt nicergolin til behandling af patienter med denne specifikke indikation, men snarere hos patienter med perifer arteriopat. Populationen var ældre patienter med claudicatio intermittens. Dette afspejler ikke nøjagtigt den indikation, der påberåbes af indehaveren af markedsføringstilladelsen. CHMP vurderede fandt dog, om nogle af disse undersøgelser kunne anvendes til støtte for indikationen "*supplerende behandling af claudicatio intermittens ved symptomatisk perifer arteriel okklusiv sygdom (PAOD stadium II)*". De forelagte undersøgelser vurderede nicergolin til oral eller parenteral anvendelse og havde uensartede endepunkter for virkning såsom kuldefølsomhed, perifer blodgennemstrømning, gangdistance, smerter og livskvalitet. Størstedelen af de undersøgelser, der blev til rådighed efter udstedelse af den oprindelige markedsføringstilladelse, var meget gamle og af ringe metodemæssig kvalitet; de var således ikke randomiserede og omfattede kun et lille antal patienter. Disse undersøgelser pålidelighed og kliniske relevans er derfor tvivlsom. CHMP var derfor den opfattelse, at disse væsentlige metodemæssige mangler udelukker en konklusion om virkningen af nicergolin (oralt eller parenteralt) ved Raynauds syndrom eller ved perifere kredsløbsforstyrrelser i bredere forstand.

Vedrørende indikationerne "*supplerende behandling af synsnedsættelse og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag*" bemærkede CHMP, at positive kliniske resultater (i form af forbedret synsstyrke) hovedsagelig blev beskrevet i en åben langtidsundersøgelse i ambulant oftalmologisk praksis med 213 patienter med forskelligartet patologi (f.eks. retinadegeneration, inflammatoriske sygdomme i retina og nervus opticus, venøs og arteriel karobstruktion, glaukom osv.) (Hasslinger, 1986). Der blev ligeledes fundet forbedret synsstyrke i Ganescu-undersøgelsen (46 patienter med forskellige øjensygdomme), men denne undersøgelse var ikke sammenlignende. Trods forfatterens positive konklusioner om forbedret synsstyrke under behandlingen med nicergolin fandt CHMP, at der i mangel af placebokontrol ikke kan drages en pålidelig konklusion af disse kliniske resultater, som bygger på heterogene data hos en lille serie patienter med forskellige øjensygdomme. Som konklusion fandt CHMP, at et par undersøgelser har vist visse positive resultater hos de undersøgte populationer, men at resultaternes pålidelighed og kliniske relevans er tvivlsom i betragtning af den mangelfulde metodologi. Ingen af disse undersøgelser kan derfor anses for konklusivt at underbygge virkningen ved de vurderede indikationer.

For indikationen "forebyggelse af migræne" er de foreliggende data om migræne baseret på åbne undersøgelser hos et lille antal patienter (40 og 17 patienter). Fyrré (40) patienter med migræne blev vurderet i en åben klinisk undersøgelse, der blev til rådighed efter udstedelse af den oprindelige markedsføringstilladelse (Prusinski, *Wiad.Lek*, 1984). Størstedelen af dem var uden tilfredsstillende virkning tidligere blevet behandlet med forskellige migrænemidler såsom dihydroergotamin, pizotifen og propranolol. Ved inkluderingen i undersøgelsen havde patienterne 1-3 anfald ugentligt. Patienterne fik 10 mg nicergolin tre gange dagligt de første ti dage, efterfulgt af 5 mg tre gange dagligt i 3-5 uger. Der opnåedes fuldstændig lindring af migræneanfald hos 45 % af patienterne og mindst 50 % reduktion af migræneanfald hos 18 % af patienterne. Nicergolin blev desuden anvendt hos 17 patienter med migræne til forebyggelse af anfald (Prusinski, *Wiad.Lek*, 1984). I otte tilfælde opnåedes fuldstændig remission, og i tre tilfælde blev anfaldenes hyppighed og intensitet væsentligt reduceret. I 6 tilfælde var behandlingen uden virkning. Disse data blev af CHMP anset for utilstrækkelige til at drage konklusioner om en gavnlig virkning af nicergolin til forebyggelse af migræne.

Desuden blev der på anmodning af CHMP indkaldt en videnskabelig rådgivende gruppe, hvor eksperterne ud fra deres kliniske erfaring drøftede, om dette stof har en rolle i forebyggelse af migræne. På grundlag af de kliniske erfaringer fandt gruppen, at der ikke findes nogen konkret population, der vil kunne have fordel af behandling med nicergolin 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.

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 den varierende affinitet for serotoninerge receptorer af de forskellige ergotderivater og de anvendte terapeutiske doser muligvis forklare de iagttagne forskelle i indberetningshyppigheden for fibrotiske reaktioner. 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 carcinoïdtumorer 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.

Der er i alt beskrevet 30 tilfælde vedrørende fibrotiske hændelser. Fibrosen er hovedsagelig lokaliseret omkring lungerne og i det retroperitoneale og kardiale område.

Fire tilfælde af fibrotiske hændelser blev udelukket fra analysen. I fem tilfælde var der givet utilstrækkelige oplysninger, hvilket udelukkede en meningsfuld vurdering.

I de 21 resterende tilfælde kunne der ikke udelukkes en sammenhæng mellem nicergolin og den fibrotiske hændelse eller den potentielle fibrotiske hændelse. I disse tilfælde indtraf hændelsen efter

mellem 5 måneders og 30 års behandling med nicergolin og hos patienter mellem 59 og 90 år. I de tilfælde hvor dosis var oplyst, fandt reaktionerne sted ved den anbefalede daglige dosis.

For de pulmonale reaktioners vedkommende taler det stigende antal tilfælde og den iagttagne bedring ved seponering af nicergolin i 10 tilfælde uden konfunderende faktor for, at nicergolin har en kausal rolle, navnlig de fem tilfælde, hvor bedringen desuden bekræftedes ved radiografi eller skanning. Når bedringen blev beskrevet, iagttoges den mellem 3 og 10 måneder efter seponering af nicergolin, i fire tilfælde uden kortikoidbehandling.

Hvad angår peritoneal og kardial fibrose fandt CHMP, at en kausal rolle af nicergolin ikke kan udelukkes. CHMP bemærkede, at bivirkningerne også kan tænkes at være underindberettede, eftersom:

- bivirkninger med et stof, der har været markedsført i lang tid, sædvanligvis indberettes mindre, og
- fibrose desuden er en langsom og snigende reaktion, der opstår efter lang tids behandling og diagnosticeres med forsinkelse.

Det konkluderes, at på baggrund af de indberettede tilfælde af en reaktion, der er vanskelig at diagnosticere tidligt (forsinket opståen af symptomer) og antagelig er underindberettet, og på baggrund af sin plausible farmakologiske profil anses nicergolin i godkendt dosering at være forbundet med risiko for fibrotiske reaktioner. Da fibrose er en livstruende reaktion, som iagttages efter langtidsbehandling med nicergolin (et lægemiddel, der anvendes ved indikationer, som kræver langvarig behandling), har dette desuden indvirkning på produkternes benefit/risk-forhold. I den franske undersøgelse fra 2011 blev der desuden fundet nye tilfælde, der viser, at de nuværende risikominimeringsforanstaltninger ikke er tilstrækkelige til at forhindre udvikling af fibrotiske reaktioner.

Vedrørende ergotisme er der i markedsføringstilladelsesindehaverens sikkerhedsdatabase ikke fundet nogen tilfælde, hvor den foretrukne betegnelse ergotisme er blevet anvendt i forbindelse med nicergolin. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde alligevel også en analyse vedrørende alle spontane indberetninger fra de seneste 40 år (n=390, herunder 205 lægeligt bekræftede tilfælde). Halvfems (90) tilfælde blev fundet at indeholde betegnelser, der potentielt tyder på symptomer på ergotisme såsom paræstesi, formikation, snurren, intestinal/cerebrovaskulær/perifer iskæmi eller iskæmi af tungen, angina pectoris, koronaropati, bryst smerter, kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter, kuldefornemmelse, trombose, apopleksi, gangræn, nekrose, vasokonstriktion/vasospasme, cyanose, myalgi, muskelkramper, smerter i ekstremiteterne, vertigo, hypæstesi, følelsesløshed, hovedpine, konfusion og hallucinationer. CHMP var derfor af den opfattelse, at det ikke kan udelukkes, at disse faktisk svarer til udvikling af ergotisme.

CHMP gennemgik markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til risikominimeringsforanstaltninger: Indsættelse af oplysninger om fibrose og ergotisme i punkt 4.4 i produktresuméet. Oplysninger om disse hændelser af midlertidig ikke tilstrækkeligt til at undgå, at nogle patienter udvikler fibrose og ergotisme under behandlingen.

Overordnet var CHMP af den opfattelse, at ingen situation kan berettige at udsætte en patient for risiko for fibrose og ergotisme på baggrund af de meget begrænsede data om virkning.

Benefit / risk-forhold

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende nicergolin ikke er gunstigt i henhold til artikel 116 i direktiv 2000/83/EF til symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens), til supplerende behandling af claudicatio intermittens ved symptomatisk perifer arteriel okklusiv sygdom (PAOD stadium II), til supplerende behandling af Raynauds syndrom, til supplerende behandling af nedsat synsstyrke og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag, til akutte retinopatier af vaskulær årsag eller til forebyggelse af migræne.

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 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 nicergolin og fibrotiske reaktioner eller ergotisme. De foreliggende data tyder faktisk på en sådan årsagssammenhæng. Alvorligheden af sådanne bivirkninger og deres potentielle fatale udfald understreges,
- udvalget finder, at dokumentationen for en væsentlig klinisk virkning af nicergolin til de aktuelt godkendte indikationer er meget begrænset, og at de potentielle fordele for patienter ved disse indikationer derfor ikke opvejer den konstaterede risiko,
- udvalget fandt, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende nicergolin:
 - ikke er positivt til symptomatisk behandling af kronisk patologisk nedsat kognitiv neurosensorisk funktion hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens),
 - ikke er positivt til supplerende behandling af claudicatio intermittens ved symptomatisk perifer arteriel okklusiv sygdom (PAOD stadium II),
 - ikke er positivt til supplerende behandling af Raynauds syndrom,
 - ikke er positivt til supplerende behandling af synsnedsættelse og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag,
 - ikke er positivt til akutte retinopater af vaskulær årsag,
 - ikke er positivt til forebyggelse af migræne,

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 nicergolin, sletning af nedenstående indikationer (den konkrete ordlyd af indikationerne kan variere fra produkt til produkt og fra land til land) samt af enhver relevant omtale af disse indikationer, når andre terapeutiske indikationer er godkendt som en del af markedsføringstilladelsen:
 - symptomatisk behandling af kronisk patologisk nedsat kognitiv neurosensorisk funktion 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 retinopater af vaskulær årsag
 - forebyggelse af migræne
- suspendering af markedsføringstilladelsen for de i bilag I omhandlede lægemidler indeholdende nicergolin, 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 er større end risikoen.