

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung  
der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bzw. die  
Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter  
Berücksichtigung der genehmigten Indikationen der einzelnen Arzneimittel**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Dihydroergocristin enthaltenden Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Am 18. Januar 2012 leitete Frankreich ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für folgende Ergot-Derivate enthaltende Arzneimittel ein: Dihydroergocryptin/Koffein, Dihydroergocristin, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin und Nicergolin. Nach einer im Jahr 2011 auf nationaler Ebene durchgeführten Prüfung der Pharmakovigilanz zeigten neue Spontanmeldungen, die zu einigen dieser Arzneimittel eingegangen waren, schwere Fälle von Fibrose und Ergotismus, und Frankreich war der Ansicht, dass diese Sicherheitsbedenken nicht durch die begrenzten Wirksamkeitsnachweise ausgeglichen werden. Daher wurde der CHMP um ein Gutachten zu der Frage ersucht, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ergot-Derivaten enthaltenden Arzneimitteln im Hinblick auf die nachfolgend angeführten Indikationen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten:

- Symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen).
- Zusatzbehandlung von Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK-Stadium II)
- Zusatzbehandlung bei Raynaud-Syndrom
- Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs
- Akute Retinopathien vaskulären Ursprungs
- Prävention von Migräne-Kopfschmerz
- Orthostatischer Hypotonus
- Symptomatische Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz

Dihydroergocristin ist ein partieller Alpha-Adrenorezeptor-Agonist, der die Aktivität der sympathischen Zentren mindert und eine periphere adrenolytische Wirkung in Verbindung mit einem erhöhten Venenwandtonus bewirkt. Darüber hinaus übt es eine pharmakologische Wirkung auf die serotoninen und dopaminergen Rezeptoren aus und führt dadurch zu Effekten von Interesse im Hirnstoffwechsel. Es ist in Kombination mit Raubasin erhältlich, einem Adrenolytikum und Sympatholytikum, das hemmend auf die sympathischen Zentren wirkt. Es bewirkt eine Senkung des Blutdrucks und eine Steigerung des peripheren Blutflusses. Seine Wirkung beruht im Wesentlichen auf seinen Alpha-1-blockierenden Eigenschaften. In Europa ist Dihydroergocristin auch in Kombination mit Etofyllinum erhältlich.

Von den zugelassenen Indikationen der Dihydroergocristin enthaltenden Arzneimittel sind die nachfolgend angeführten Indikationen diejenigen, die Gegenstand dieses Befassungsverfahrens waren und in mindestens einem Mitgliedstaat zugelassen sind (der spezifische Wortlaut kann je nach Arzneimittel variieren):

- Symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen)
- Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs
- Akute Retinopathien vaskulären Ursprungs

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen legten alle verfügbaren Wirksamkeitsdaten aus klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, einschließlich Daten, die nach Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden, vor. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen legten zudem ihre eigenen Übersichten und kritischen Zusammenfassungen von allen Spontanberichten über fibrotische Reaktionen (kardial mit oder ohne pulmonale arterielle Hypertonie, pulmonal, pleural, peritoneal, retroperitoneal etc.) und Ergotismus im Zusammenhang mit ihren Ergot-Derivaten enthaltenden Arzneimitteln vor. Eine Übersicht über alle sonstigen verfügbaren Daten (d. h. Literaturdaten, präklinische Daten und sonstige klinische Daten, einschließlich epidemiologischer Studien), die für die Bewertung des Risikos für Fibrose relevant waren, wurde, wo dies möglich war, vorgelegt.

Der CHMP berücksichtigte alle Daten, die zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dihydroergocristin vorlagen.

## Klinische Wirksamkeit

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen legten 27 Literaturhinweise vor, um die Wirksamkeit von Dihydroergocristin für die Indikation „*symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen)*“ zu belegen. Bei diesen Studien handelte es sich um 18 placebokontrollierte Studien, 2 aktiv kontrollierte Studien und 7 unverblindete Studien.

Von den 6 randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studien betrachtete der CHMP 5 Studien als nicht relevant, da die Definition der Diagnose nicht standardisiert war, bei der multidimensionalen Bewertung kein primäres Wirksamkeitskriterium gewählt worden war, die Anzahl der Patienten pro Gruppe gering (zwischen 47 und 65 Patienten) und die Behandlungsdauer kurz war (2 und 3 Monate). Die Ergebnisse sind heterogen und widersprüchlich. Der CHMP war der Ansicht, dass auf der Grundlage dieser Studien keine Schlussfolgerung über die Wirksamkeit gezogen werden könnte. In der jüngsten Studie (Vellas 1998 – unveröffentlicht), die nach der Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurde, wird eine standardisierte Definition der Diagnose (die Patienten mussten ein moderates Gedächtnisdefizit mit einem Score von > 25 im Mini-Mental-Status-Test (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) und einem Gesamtscore von > 38 und < 70 auf dem zur Bewertung der Alltagskompetenz dienenden Selbstbewertungsbogen von Mac Nair und Kahn aufweisen) verwendet. In dieser Studie wurde zudem das primäre Wirksamkeitskriterium (Selbstbewertungsbogen von Mac Nair und Kahn und Gröber-Buschke-Test) *a priori* festgelegt. Allerdings wurde in dieser Studie, die einen geeigneten methodologischen Qualitätsstandard aufweist, kein signifikanter Unterschied zwischen der mit Dihydroergocristin + Raubasin behandelten Gruppe und der Gruppe unter Placebo festgestellt.

Es lagen 3 placebokontrollierte Studien mit einer Studienpopulation von 200-240 Patienten vor. Von diesen 3 Studien deuteten die veröffentlichten Arbeiten von Lazzaroni *et al.* und Aranda *et al.* auf eine Überlegenheit gegenüber Placebo hin, während die Studie von Vellas *et al.* eine ähnliche Wirksamkeit wie unter Placebo aufzeigte.

Es liegen 2 weitere Studien von Hugonot *et al.* mit einer Studienpopulation von 114-127 Patienten vor, welche beide eine Überlegenheit gegenüber Placebo aufzeigen. In sechs der bewertbaren Studien mit einer Population von weniger als 100 Patienten waren die Ergebnisse ähnlich.

Obwohl man sich darüber einig ist, dass sich die heute verwendete medizinische Terminologie von der in der Vergangenheit verwendeten Terminologie unterscheidet und dass dieser Aspekt bei der Bewertung der Daten berücksichtigt werden muss, ist das klinische Symptom der Demenz das Resultat verschiedener pathophysiologischer Prozesse, und daher sind ein Poolen und ein Vergleich der Daten schwierig, insbesondere dann, wenn in den einzelnen Studien unterschiedliche Einschlusskriterien verwendet wurden.

Alle vorgelegten Daten wurden geprüft und berücksichtigt, und obwohl sie sich als Daten auswerten lassen, die auf eine leichte Wirksamkeit von Dihydroergocristin in der „*Behandlung von chronischen kognitiven Störungen bei älteren Patienten*“ hindeuten, kann die Wirksamkeit aufgrund der Widersprüchlichkeit der Daten aus den umfangreicheren Studien nicht als ausreichend nachgewiesen erachtet werden.

Im Dezember 2012 wurde auf Ersuchen des CHMP eine wissenschaftliche Beratungsgruppe einberufen, in deren Rahmen die Experten auf der Grundlage ihrer klinischen Erfahrung erörterten, ob diese Substanz in der symptomatischen Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen) eine Rolle spielt. Die Gruppe hob hervor, dass die beantragte Indikation in der klinischen Praxis nicht mehr angewendet wird, und derzeit aus klinischer Sicht keine Beweise dafür vorliegen, dass es in der Behandlung von kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten einen therapeutischen Bedarf für diesen Wirkstoff gibt.

Im Hinblick auf die Indikationen „*Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs*“ und „*akute Retinopathien vaskulären Ursprungs*“ wurden die wenigen präklinischen Ergebnisse, die zu den Wirkungen topischer Dosen von Dihydroergocristin vorgelegt worden waren, vom CHMP als unzureichend erachtet, um die Anwendung von Dihydroergocristin als Mittel zur Senkung des Intraokularendrucks (IOD) beim Menschen oder bei sonstigen Augenleiden vermutlich vaskulären Ursprungs zu stützen. Es wurde zudem hervorgehoben, dass die topische Anwendung durch Eintropfen von Dihydroergocristin nicht Gegenstand dieses Verfahrens ist. Der CHMP nahm darüber hinaus auch den Standpunkt eines Inhabers der

Genehmigungen für das Inverkehrbringen zur Kenntnis, dass aufgrund der Begrenztheit der verfügbaren Daten das okuläre Anwendungsgebiet nicht aufrechterhalten werden könne.

### Klinische Sicherheit

Es ist anerkannt, dass Ergot-Derivate Fibrosen induzieren können, insbesondere Herzklappenfibrosen. Der Zusammenhang zwischen einer Fibrose und der durch Ergot-Derivate vermittelten Aktivierung von serotonergen Rezeptoren, insbesondere von 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren, ist in der Literatur eingehend beschrieben. Der Agonismus an 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren induziert eine Proliferationsantwort und eine Mitogenität der Zellen, die diesen Rezeptor exprimieren, was zur Fibrogenese führt. Insgesamt könnte die unterschiedliche Affinität zu serotonergen Rezeptoren im Zusammenhang mit den verschiedenen Ergot-Derivaten und therapeutischen Dosen, die angewendet wurden, eine Erklärung für die unterschiedlichen Melderaten liefern, die im Hinblick auf die fibrotischen Reaktionen beobachtet wurden. Auch wenn es aus pharmakologischer Sicht äußerst plausibel ist, dass als 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoragonisten wirkende Ergot-Derivate eine „serotonerge“ Herzklappenerkrankung, die einer durch Karzinoide verursachten Herzklappenerkrankung ähnelt, oder fibrotische Läsionen anderer Gewebe induzieren können, muss deshalb daran gedacht werden, dass einige Ergot-Derivate keine 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoragonisten sind. Daher können andere fibroseinduzierende Mechanismen nicht ausgeschlossen werden, was auf einen Kausalzusammenhang zwischen Fibrose und einem Agonismus an 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren und zudem auf eine plausible Wirkung auf Serotonintransporter hindeutet.

Berücksichtigt man die Besserung, die einige Patienten nach dem Absetzen des Arzneimittels zeigen, deuten die Daten aus den berichteten Fällen von Fibrose (n=12) auf die Fähigkeit von Dihydroergocristin zur Induktion fibrotischer, meist in der Lungenregion lokalisierter, Reaktionen hin. Es ließe sich auch eine verminderte Berichterstattung vermuten, da der Wirkstoff bereits seit langer Zeit in Verkehr ist und Fibrose bereits als Nebenwirkung in den Produktinformationen angeführt ist.

Auch wenn in einigen Fällen gleichzeitig eine Behandlung verabreicht wurde, die einen Störfaktor darstellt (Behandlungen, die bekanntermaßen Fibrose induzieren), kann ein Zusammenhang zwischen den beobachteten fibrotischen Reaktionen und der Behandlung mit Dihydroergocristin nicht ausgeschlossen werden. Es sollte zudem hervorgehoben werden, dass Berichte über einen Rückgang des Ausmaßes der fibrotischen Plaques nach einem längeren Zeitraum nach Absetzen von Dihydroergocristin, Besserungen nach dem Abbruch von Dihydroergocristin und ein Wiederauftreten der Symptome bei erneuter Verabreichung eingegangen sind. Dies lässt auf einen Kausalzusammenhang zwischen Fibrose und Dihydroergocristin schließen.

Darüber hinaus war ein Fall von retroperitonealer Fibrose in der Literatur (über fibrotische Plaque) angeführt. Auf den Aufnahmen der Untersuchung, die ein Jahr nach Absetzen von Dihydroergocristin durchgeführt wurde, zeigte sich ein deutlicher Rückgang der fibrotischen Plaque, und der CHMP war der Auffassung, dass dies für einen Zusammenhang zwischen der retroperitonealen Fibrose und Dihydroergocristin spräche.

Auf der Grundlage dieser Daten und der pharmakologischen Plausibilität ist man der Ansicht, dass Dihydroergocristin mit fibrotischen Reaktionen verbunden ist. Darüber hinaus sollten der Schweregrad solcher Nebenwirkungen, ihr möglicherweise tödlicher Ausgang und das erhöhte Risiko für den Patienten, bei langfristiger Anwendung gemäß den genehmigten Indikationen eine durch Fibrose bedingte Erkrankung zu entwickeln, hervorgehoben werden.

Auf der Grundlage der berichteten Fälle ist zudem eine durch Dihydroergocristin induzierte Gefäßverengung nicht auszuschließen.

Der CHMP prüfte die Vorschläge zu Maßnahmen zur Risikominimierung, welche von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden. Diese umfassten die Einschränkung der Behandlungsdauer bei bestimmten Leiden, die Kontraindikation des Arzneimittels bei Patienten mit vorbestehender Fibrose oder im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln, die Ausgabe einer Mitteilung für medizinisches Fachpersonal (DHPC), in welcher das Risiko betont wird, eine Checkliste für verschreibende Ärzte sowie eine pharmakologische *In-vitro*-Studie zur Affinität von Subtypen der 5-HT-Rezeptoren zum Arzneimittel.

Obwohl einige der vorgeschlagenen Maßnahmen helfen könnten, Patienten mit vorbestehender Fibrose, relevanter Begleitmedikation und erhöhtem Risiko zu identifizieren, betonte der CHMP, dass diese nicht ausreichen, um zu verhindern, dass einige Patienten während der Behandlung Fibrose und Ergotismus entwickeln.

Insgesamt war der CHMP der Ansicht, dass es angesichts der sehr begrenzten Wirksamkeitsdaten keine Umstände rechtfertigen können, einen Patienten dem Risiko von Fibrose und Ergotismus auszusetzen.

### **Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Der Ausschuss gelangte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dihydroergocristin enthaltenden Arzneimitteln gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG für die symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen), die Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs und die Behandlung akuter Retinopathien vaskulären Ursprungs nicht günstig ist.

### **Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen bzw. die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Ergot-Derivate enthaltende Arzneimittel für die betreffenden Anwendungsgebiete durchgeführt.
- Der Ausschuss berücksichtigte alle Daten, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, sowie das Ergebnis der wissenschaftlichen Beratungsgruppe.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen fibrotischen Reaktionen oder Ergotismus und Dihydroergocristin nicht ausgeschlossen werden kann. Die verfügbaren Daten deuten in der Tat auf einen solchen Zusammenhang hin. Der Schweregrad solcher Nebenwirkungen und deren möglicherweise tödlicher Ausgang werden hervorgehoben.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass das Beweismaterial für eine klinische relevante Wirksamkeit von Dihydroergocristin in den gegenwärtig bewerteten Indikationen äußerst begrenzt ist, und der mögliche Nutzen für Patienten in diesen Indikationen daher von dem vorerwähnten nachgewiesenen Risiko überwogen wird.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Dihydroergocristin enthaltende Arzneimittel:
  - für die symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen) nicht günstig ist;
  - für die Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs nicht günstig ist;
  - für die Behandlung akuter Retinopathien vaskulären Ursprungs nicht günstig ist –

empfiehlt der CHMP im Einklang mit Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG:

- Die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang I angeführten Dihydroergocristin enthaltenden Arzneimittel, die Streichung der nachfolgend angeführten Indikationen aus den Produktinformationen (der spezifische Wortlaut kann je nach Arzneimittel und Land variieren) sowie aller relevanten Bezugnahmen auf diese Indikationen in den Produktinformationen, sofern im Rahmen ihrer Zulassung weitere Indikationen genehmigt wurden:
  - Symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Patienten (mit Ausnahme von Alzheimer-Demenz und sonstigen Demenzen).

- Zusatzbehandlung von Sehschärfeminderung und Gesichtsfeldstörungen vermutlich vaskulären Ursprungs.
- Akute Retinopathien vaskulären Ursprungs.
- Die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang I angeführten Dihydroergocristin enthaltenden Arzneimittel, sofern im Rahmen ihrer Zulassung keine weiteren Indikationen genehmigt wurden. Um die Aussetzung aufzuheben, müssten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eine spezifische Patientengruppe bestimmen, bei der der Nutzen des Arzneimittels das nachgewiesene Risiko überwiegt.