

## **Anhang II**

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

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

### **Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Arzneimitteln, die Dihydroergocryptin/Koffein enthalten (siehe Anhang I)**

Am 18. Januar 2012 leitete Frankreich ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2012/83/EG für die folgenden Ergot-Derivate enthaltenden Arzneimittel ein: Dihydroergocryptin/Koffein, Dihydroergocristin, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin und Nicergolin. Einer nationalen Pharmakovigilanzprüfung im Jahr 2011 zufolge waren für einige dieser Arzneimittel neue Spontanmeldungen von schwerwiegenden Fällen von Fibrose und Ergotismus eingegangen, und Frankreich vertrat die Auffassung, dass das entsprechende Sicherheitsrisiko nicht durch die begrenzten Belege für die Wirksamkeit dieser Substanzen aufgewogen wird. Der CHMP wurde daher um ein Gutachten zu der Frage ersucht, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ergot-Derivate enthaltenden Arzneimitteln in Bezug auf die nachstehend aufgeführten Indikationen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollten:

- symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ausgenommen Alzheimer-Krankheit und andere Formen der Demenz),
- Begleitbehandlung von Claudicatio intermittens (Schaufensterkrankheit) bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (PAVK, Stadium II),
- Begleitbehandlung des Raynaud-Syndroms,
- Begleitbehandlung bei abnehmender Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen mit vermutlich vaskulärem Ursprung,
- akute Retinopathien vaskulären Ursprungs,
- Prophylaxe gegen Migränekopfschmerz,
- orthostatische Hypotonie,
- symptomatische Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz.

Dihydroergocryptin ist ein Ergot-Alkaloid mit agonistischer Wirkung an D2-Dopaminrezeptoren und partiell agonistischer Wirkung an D1-Rezeptoren. Es wurde gezeigt, dass Dihydroergocryptin bei Ratten antioxidative Enzymsysteme aktiviert, die sich während des Alterungsprozesses physiologisch verändern. Dihydroergocryptin ist in Kombination mit Koffein erhältlich, das die Resorption dieses Ergot-Alkaloids im Verdauungssystem verbessern kann.

Von den zugelassenen Indikationen von Dihydroergocryptin enthaltenden Arzneimitteln sind die folgenden von diesem Befassungsverfahren betroffen und in mindestens einem Mitgliedstaat zugelassen (der Wortlaut der Indikationen kann sich von Arzneimittel zu Arzneimittel unterscheiden):

- symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ausgenommen Alzheimer-Krankheit und andere Formen der Demenz),
- Begleitbehandlung des Raynaud-Syndroms.

In der Tat ist Dihydroergocryptin, das zur Klasse der Ergot-Derivate gehört, die Bestandteil von Arzneimitteln sein können und von diesem Verfahren betroffen ist, für die oben genannten Indikationen seit 1979 nur in Frankreich und nur in Kombination mit Koffein zugelassen. Arzneimittel, die nur Dihydroergocryptin enthalten, sind in anderen EU-Mitgliedstaaten zugelassen, deren

Indikationen waren jedoch von diesem Befassungsverfahren nicht betroffen (z. B. Parkinson-Krankheit) und waren von dieser Überprüfung ausgeschlossen.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen legten alle vorliegenden Wirksamkeitsdaten aus klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien vor, einschließlich der Daten, die seit der ersten Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen reichten darüber hinaus ihre eigenen Übersichten und kritischen Zusammenfassungen aller spontanen Meldungen über fibrotische Reaktionen (kardiale arterielle Hypertonie, mit oder ohne pulmonale arterielle Hypertonie; pulmonal, pleural, peritoneal, retroperitoneal usw.) und Ergotismus im Zusammenhang mit ihren Ergot-Derivate enthaltenden Arzneimitteln ein. Eine Übersicht aller sonstigen vorhandenen Daten (d. h. Literaturdaten, vorklinische Daten und andere klinische Daten, beispielsweise aus epidemiologischen Studien), die für die Bewertung des Fibroserisikos relevant waren, wurden ebenfalls vorgelegt, sofern dies möglich war.

Der CHMP berücksichtigte die gesamten verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dihydroergocryptin/Koffein.

### **Klinische Wirksamkeit**

Insgesamt legten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die Indikation „symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ausgenommen Alzheimer-Krankheit und andere Formen der Demenz)“ 6 Publikationen (aus den Jahren 1983 bis 1998) von Studien mit adäquatem Design (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert) vor, um die behauptete Wirksamkeit zu belegen, sowie eine Studie zu vaskulär bedingten kognitiven Störungen, die nicht weiter diskutiert wurde. Die Anzahl der Patienten konnte bei 4 Studien als ausreichend (146, 203, 155 und 324 Patienten) angesehen werden, bei 2 Studien war sie gering (50 und 49 Patienten). Vor dem Hintergrund der zugelassenen chronischen Indikation war die Dauer dieser Studien kurz (2 oder 3 Monate). Die an den meisten dieser Studie teilnehmenden Patienten wiesen sehr unterschiedliche Symptome ohne standardisierte Diagnose auf. In 2 Studien war bei den Patienten die klinische Diagnose einer leichten organischen Gehirnkrankheit (Stadium 2-3 auf der „Global Deterioration Scale“) (Scarzella-Studie) bzw. einer senilen zerebralen Beeinträchtigung im Frühstadium ohne Demenz oder größere Abhängigkeit im Verhältnis zu ihrem Umfeld gemäß den DSM-III-Kriterien (Babeau-Studie) gestellt worden. Die letztere Diagnose ist im DSM-IV-TR nicht mehr aufgeführt. Die Ergebnisse waren heterogen und es bestand keine Einheitlichkeit zwischen den Studien. Generell war der CHMP der Auffassung, dass es aufgrund der methodologischen Mängel und des Fehlens eines primären Wirksamkeitsendpunktes nicht möglich war, Schlüsse zur klinischen Wirksamkeit zu ziehen oder mithilfe der Daten eine Indikation für eine standardisierte Diagnose zu stützen.

Im Dezember 2012 wurde auf Ersuchen des CHMP eine wissenschaftliche Beratergruppe einberufen, in der die Sachverständigen auf der Grundlage ihrer klinischen Erfahrung erörterten, ob die Substanz einen Stellenwert bei der symptomatischen Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ausgenommen Alzheimer-Krankheit und andere Formen der Demenz) hat. Die Gruppe hob hervor, dass die betreffende Indikation in der klinischen Praxis nicht mehr verwendet wird und dass es vom klinischen Standpunkt her zurzeit keine Belege für eine therapeutische Notwendigkeit dieses Wirkstoffs bei der Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen gibt.

Die zur Stützung der Indikation „*Begleitbehandlung des Raynaud-Syndroms*“ eingereichten Studien wurden vom CHMP alle als von mangelhafter methodologischer Qualität angesehen (unkontrolliert, offenes Design, mit geringer Patientenzahl [n=20-37]). Diese Studien waren an jungen und älteren Patienten (18-78 Jahre alt) mit idiopathischem Akrosyndrom durchgeführt worden. Nur in einer Studie

(Vinckier-Studie) wurde eine kleine Gruppe von Patienten erwähnt, die an einer damit verbundenen systemischen Erkrankung litten. Die klinischen Wirksamkeitsendpunkte waren zahlreich und heterogen und ein primärer Wirksamkeitsendpunkt war nicht definiert worden. In den Studien wurden vorwiegend funktionelle Symptome sowie kapillaroskopische Parameter sowie plethysmographische Parameter untersucht, deren klinische Relevanz vom CHMP als fraglich angesehen wurde. Bei etwa 55-75 % der Patienten schien die Behandlung einen Nutzen zu haben, der CHMP stellte jedoch fest, dass diese Ergebnisse aus klinischer Sicht schwer zu interpretieren und wegen der methodologischen Mängel der Studien nicht verlässlich sind. Die Verlässlichkeit und die klinische Relevanz der Studienergebnisse sind daher fraglich und erlauben keinerlei Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.

## Klinische Sicherheit

Von Ergot-Derivaten ist bekannt, dass sie zu Fibrose v. a. der Herzkappen führen können. Der Zusammenhang zwischen Fibrose und der Aktivierung serotonerger Rezeptoren, insbesondere des 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptors, durch Ergot-Derivate wurde in der Literatur ausführlich dargestellt. Die agonistische Wirkung auf den 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor führt zu einer proliferativen Antwort und zur Mitogenizität in den Zellen, die diesen Rezeptor exprimieren, und infolge dessen zu Fibrogenese. Insgesamt erklären wohl die unterschiedliche Affinität der einzelnen Ergot-Derivate für serotonerge Rezeptoren und die therapeutischen Dosen die unterschiedlichen Melderaten von fibrotischen Veränderungen. Daher darf, auch wenn es pharmakologisch höchst plausibel ist, dass als 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoragonisten wirkende Ergot-Derivate eine „serotonerge“ Veränderung der Herzkappen hervorrufen können, die den von Karzinoiden ausgelösten oder fibrotischen Läsionen an anderen Geweben ähneln, nicht vergessen werden, dass einige Ergot-Derivate keine 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoragonisten sind. Andere Mechanismen der Induktion von Fibrose können daher nicht ausgeschlossen werden, was eine ursächliche Verbindung zwischen Fibrose und Agonismus von 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren und auch eine plausible Wirkung auf den Serotonintransporter nahelegt.

Die Daten zu den gemeldeten Fibrosefälle (n=3) sind begrenzt, sodass keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden können. Vor dem Hintergrund, dass bei einem der drei gemeldeten Fälle von Lungenfibrose, die bei Anwendung der empfohlenen Tagesdosis eingetreten war, nach Absetzen von Dihydroergocryptin/Koffein eine Besserung eintrat, kann ein mögliches Risiko jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es darf auch vermutet werden, dass nicht alle Fälle von Fibrose gemeldet werden, da die Substanz schon seit langer Zeit auf dem Markt ist und Fibrose bereits als Nebenwirkung in der Produktinformation aufgeführt ist.

Die bei einem auch Dihydroergocryptin betreffenden Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 in den Jahren 2007-2008 (EMEA/H/A-31/881) eingereichten Daten legten den Verdacht nahe, dass bei einigen Fällen von pulmonaler, kardialer oder retroperitonealer Fibrose ein Zusammenhang mit einer Dihydroergocryptinbehandlung gegen Parkinson-Krankheit bestanden haben könnte (wobei eine fünfzehnfach höhere Dosis eingesetzt worden war). Es sei darauf hingewiesen, dass einer der drei oben erwähnten Fibrosefälle im Jahr 2009 gemeldet wurde (also nach Abschluss des vorausgegangenen Befassungsverfahrens), was deutlich macht, dass die zu diesem Zeitpunkt auferlegten Risikominderungsmaßnahmen nicht ausreichen, ein entsprechendes Risiko auszuschließen.

Auf der Grundlage dieser Daten und der pharmakologischen Plausibilität ist anzunehmen, dass Dihydroergocryptin zu fibrotischen Reaktionen führen kann. Darüber hinaus sollten der Schweregrad dieser Nebenwirkungen, die Möglichkeit eines tödlichen Ausgangs und das erhöhte Risiko des Auftretens einer fibrotischen Störung bei Patienten, die das Arzneimittel (in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation) langfristig anwenden, hervorgehoben werden.

Was Ergotismus betrifft, wurden der französischen Pharmakovigilanzdatenbank einige Fälle gemeldet, bei denen Dihydroergocryptin/Koffein als Ursache für die beobachteten Symptome des Ergotismus

vermutet wurde. Aufgrund des Fehlens solcher bei den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen angeforderten Berichte erhoben sich Fragen seitens des CHMP zu der Art und Weise, wie die Datenerfassung durchgeführt worden war. In Anbetracht der verschiedenen gemeldeten Fälle von Vasokonstriktion und der pharmakologischen Struktur dieses Ergot-Derivates kann Ergotismus nicht ausgeschlossen werden.

Der CHMP prüfte die Vorschläge der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Risikominderungsmaßnahmen. Dazu gehörten z. B. eine Änderung der Verschreibungspflicht, eine begrenzte Behandlungsdauer bei bestimmten Erkrankungen, Kontraindizierung bei Patienten mit vorbestehender Fibrose oder in Verbindung mit anderen Arzneimitteln, die Herausgabe einer Mitteilung an die Fachkreise (DHPC), um auf das Risiko aufmerksam zu machen, eine Checkliste für behandelnde Ärzte und eine pharmakologische *In-vitro*-Studie zur Affinität von Unterklassen von 5-HT-Rezeptoren für das Arzneimittel. Obwohl einige der vorgeschlagenen Maßnahmen dazu beitragen könnten, Patienten mit vorbestehender Fibrose, relevanten Begleitmedikationen und erhöhten Risiken zu identifizieren, wies der Ausschuss darauf hin, dass damit das Auftreten von Fibrose und Ergotismus während der Behandlung bei einigen Patienten nicht ausgeschlossen werden kann.

Insgesamt war der CHMP der Auffassung, dass es vor dem Hintergrund der sehr begrenzten Daten zur Wirksamkeit keine Situation gibt, in der es gerechtfertigt wäre, einen Patienten einem Fibrose- oder Ergotismusrisiko auszusetzen.

### **Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Der Ausschuss zog den Schluss, dass gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Dihydroergocryptin/Koffein enthaltende Arzneimittel bei der symptomatischen Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ausgenommen Alzheimer-Krankheit und andere Formen der Demenz) und der Begleitbehandlung des Raynaud-Syndroms negativ ist.

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

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss hat ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Ergot-Derivate enthaltende Arzneimittel in den betroffenen Indikationen durchgeführt.
- Der Ausschuss hat die gesamten von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten und die Stellungnahme der wissenschaftlichen Beratergruppe berücksichtigt.
- Der Ausschuss kam zu der Auffassung, dass ein möglicher ursächlicher Zusammenhang zwischen fibrotischen Reaktionen oder Ergotismus und Dihydroergocryptin/Koffein nicht ausgeschlossen werden kann. Die verfügbaren Daten weisen in der Tat auf einen solchen ursächlichen Zusammenhang hin und der Schweregrad dieser Art von Nebenwirkungen und ihr möglicher tödlicher Ausgang wurden hervorgehoben.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass das Beweismaterial für eine klinisch relevante Wirksamkeit von Dihydroergocryptin/Koffein in den hier überprüften Indikationen äußerst begrenzt ist und daher der mögliche Nutzen für Patienten mit diesen Indikationen von dem oben dargestellten Risiko überwogen wird.
- Der Ausschuss gelangte zu der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Dihydroergocryptin/Koffein enthaltende Arzneimittel:

- bei der symptomatischen Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ausgenommen Alzheimer-Krankheit und andere Formen der Demenz) nicht günstig ist;
- bei der Begleitbehandlung des Raynaud-Syndroms nicht günstig ist –

empfiehlt der CHMP gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG:

- die in Anhang I genannte Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Dihydroergocryptin/Koffein enthaltenden Arzneimitteln und die nachstehend genannten Indikationen aus den Produktinformationen (wobei sich der Wortlaut der Indikationen von Arzneimittel zu Arzneimittel und von Land zu Land unterscheiden kann) sowie alle relevanten Bezugnahmen auf diese Indikationen in den Produktinformationen zu entfernen, wenn im Rahmen ihrer Genehmigung für das Inverkehrbringen andere zugelassene therapeutische Indikationen bestehen:
  - symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ausgenommen Alzheimer-Krankheit und andere Formen der Demenz),
  - Begleitbehandlung des Raynaud-Syndroms;
- die in Anhang I genannte Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Dihydroergocryptin/Koffein enthaltenden Arzneimittel für den Fall, dass im Rahmen ihrer Genehmigungen für das Inverkehrbringen keine anderen zugelassenen therapeutischen Indikationen bestehen. Um eine Aufhebung der Aussetzung zu erwirken, ist von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eine Patientengruppe zu identifizieren, bei der der Nutzen des Arzneimittels das Risiko überwiegt.