

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, je nach dem, was unter Berücksichtigung der zugelassenen Anwendungsgebiete der einzelnen Arzneimittel zutrifft

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Dihydroergotoxin-haltiger Arzneimittel (siehe Anhang I)

Am 18. Januar 2012 leitete Frankreich eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für die folgenden Ergot-Derivat-haltigen Arzneimittel ein: Dihydroergocryptin/Koffein, Dihydroergocristin, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin und Nicergolin. Nach einer nationalen Überprüfung der Pharmakovigilanz im Jahr 2011 deckten neue spontane Berichte, die im Zusammenhang mit einigen dieser Arzneimittel gemeldet wurden, schwere Fälle von Fibrose und Ergotismus auf und Frankreich war der Ansicht, dass diese Sicherheitsbedenken durch die begrenzte Evidenz für die Wirksamkeit nicht ausgeglichen werden. Der CHMP wurde aufgefordert, ein Gutachten dazu abzugeben, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Ergot-Derivat-haltiger Arzneimittel bezüglich der im Folgenden aufgeführten Anwendungsgebiete erhalten bleiben, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten:

- Symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)
- Begleitbehandlung bei Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK-Stadium II)
- Begleitbehandlung bei Raynaud-Syndrom
- Begleitbehandlung bei Abnahme der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen, vermutlich vaskulären Ursprungs
- Akute Retinopathie vaskulären Ursprungs
- Prophylaxe von Migränekopfschmerzen
- Orthostatische Hypotonie
- Symptomatische Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz

Dihydroergotoxin-Mesilat ist ein Ergotalkaloid, das auch unter der Bezeichnung Codergocrinmesilat und Ergoloidmesilat bekannt ist und zu jeweils gleichen Teilen aus Dihydroergocornin-, Dihydroergocristin- und Dihydroergocryptin-Mesilat besteht. Der primäre Wirkmechanismus von Dihydroergotoxin und anderen Ergoloiden ist bisher ungeklärt. Es wirkt als Agonist von dopaminergen und serotonergen Rezeptoren und als Antagonist für Alpha-Adrenozeptoren. Dihydroergotoxin moduliert die Spiegel der synaptischen Neurotransmitter und erhöht die Blutzufuhr zum Gehirn. Früher glaubte man, dass dieser letztere Mechanismus die primäre Wirkweise, durch die Dihydroergotoxin seine klinischen Wirkungen entfaltet, darstellt.

Von den zugelassenen Anwendungsgebieten Dihydroergotoxin-haltiger Arzneimittel fallen Folgende in den Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens und sind in mindestens einem Mitgliedstaat zugelassen (der spezifische Wortlaut des jeweiligen Anwendungsgebiets kann von Arzneimittel zu Arzneimittel variieren):

- Symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)
- Begleitbehandlung bei Raynaud-Syndrom

- Begleitbehandlung bei Abnahme der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen, vermutlich vaskulären Ursprungs
- Prophylaxe von Migränekopfschmerzen
- Symptomatische Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz

Demenz und mit Demenz in Zusammenhang stehende Anwendungsgebiete sowie die akute Behandlung von Migräne fallen nicht in den Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichten alle verfügbaren Wirksamkeitsdaten aus klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien ein, einschließlich Daten, die nach Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichten auch ihre eigenen Übersichten und kritischen Zusammenfassungen aller spontanen Berichte fibrotischer Reaktionen (kardial mit oder ohne pulmonale arterielle Hypertonie, pulmonal, pleural, peritoneal, retroperitoneal usw.) und von Ergotismus im Zusammenhang mit ihren Ergot-Derivat-haltigen Arzneimitteln ein. Eine Überprüfung aller anderen verfügbaren Daten (d. h. Daten aus der Literatur, präklinische Daten und andere klinische Daten, einschließlich epidemiologischer Studien), die zur Beurteilung des Risikos von Fibrose relevant waren, wurden, wenn möglich, vorgelegt.

Der CHMP berücksichtigte die Gesamtheit aller verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dihydroergotoxin.

Klinische Wirksamkeit

Zur Wirksamkeit im Anwendungsgebiet der „*symptomatischen Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)*“ legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten zusammengefasst nach Teilbereichen kognitiver Störungen vor: zerebrovaskuläre Störungen mit Arteriosklerose, zerebrovaskuläre Insuffizienz und Schlaganfall; und andere Ursachen im Zusammenhang mit altersbedingten Störungen, primären oder nicht anders spezifizierten Störungen und organischem Hirnsyndrom. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte eine Reihe von Abhandlungen über klinische Wirksamkeitsstudien, 2 Rezensionen (The Medical Letter, 1974, Mc Donald, 1979) und eine Cochrane Review (2009) ein. Die Cochrane Review ist für die Beurteilung nicht relevant, da sie den Schwerpunkt auf Demenzerkrankungen und Symptome, die mit Demenz übereinstimmen, legt.

Die Veröffentlichungen zu klinischen Daten sind veraltet (von 1971 bis 1995). Die Mehrheit der Abhandlungen sind nicht relevant (nicht eingereichte Veröffentlichungen, Studien waren unverblindet, nicht placebo-kontrolliert und/oder zur intravenösen Anwendung von Dihydroergotoxin-Mesilat).

Während der Überprüfung schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, das Anwendungsgebiet auf die „*symptomatische Behandlung von chronischen kognitiven Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)*“ zu beschränken. In den 19 klinischen Studien, die dieses eingeschränkte Anwendungsgebiet laut der Argumentation unterstützen, waren heterogene Populationen eingeschlossen und einige zeigten keine signifikanten

Wirkungen von Dihydroergotoxin. Bei anderen erwiesen sich nur bestimmte Punkte auf der Beurteilungsskala als verbessert. Bedenken, wie etwa eine hohe Ausscheidequote, unklare oder subjektive Bewertungskriterien und eine niedrige Anzahl an Patienten, schließen eine Schlussfolgerung zur Wirksamkeit auf Grundlage dieser Daten ebenfalls aus.

Die Diagnose und Bestimmung der Ursache kognitiver Störungen sind schwierige Aufgaben für die moderne Medizin. Mit den aktuellen Instrumenten zur Patientenbeurteilung ist die Unterscheidung zwischen leichten oder mäßigen kognitiven Störungen und frühen Stadien von Alzheimer oder anderen Demenzerkrankungen schwierig. In solchen Fällen kann die Gabe von Dihydroergotoxin die Anwendung einer angemessenen Behandlung gegen Demenz verzögern.

Der CHMP stellte fest, dass bei den in Studien aufgenommenen Patienten verschiedene Symptome oder eine vermeintliche Diagnose bestanden, die Wirkung hauptsächlich anhand von subjektiven Bewertungen beurteilt wurde und die beobachteten Symptome sehr heterogen waren, und dass die Ergebnisse der verschiedenen Studien nicht übereinstimmten und die Langzeit-Daten eine Wirkung von Dihydroergotoxin verglichen mit Placebo nicht befürworten. Der CHMP war daher der Meinung, dass weder Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit von Dihydroergotoxin „zur symptomatischen Begleitbehandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)“ noch in anderen Anwendungsgebieten gezogen werden können.

Darüber hinaus wurde im Dezember 2012 auf Ersuchen des CHMP eine wissenschaftliche Beratungsgruppe (SAG) einberufen, innerhalb derer Experten auf Grundlage ihrer klinischen Erfahrung erörterten, ob dieser Wirkstoff bei der symptomatischen Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen) eine Rolle spielt. Die Gruppe betonte, dass das beanspruchte Anwendungsgebiet in der klinischen Praxis keine Anwendung mehr findet und vom klinischen Standpunkt aus bisher keine Evidenz dafür vorliegt, dass ein therapeutischer Bedarf für diesen Wirkstoff zur Behandlung von kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen besteht.

Für das Anwendungsgebiet der „*Begleitbehandlung bei Raynaud-Syndrom*“ stellte der CHMP fest, dass das vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beanspruchte Anwendungsgebiet periphere vaskuläre Erkrankung ist und in einigen Mitgliedstaaten die Begleitbehandlung bei Raynaud-Syndrom für Dihydroergotoxin als Teil dieses allgemeineren Anwendungsgebiets (d. h. „periphere vaskuläre Erkrankung“) zugelassen ist. Allerdings beurteilten die vorgelegten Studien orales Dihydroergotoxin bei sehr heterogenen Venenerkrankungen: periphere und zerebrovaskuläre Insuffizienz, chronisches variköses Ekzem, Ulcus cruris, Varizen, venöse Insuffizienz, vaskuläre Hirnläsionen, Thrombophlebitis oberflächlicher Venen, postthrombophlebitische Syndrome. Diese Studien waren von mangelnder methodologischer Qualität: unkontrolliert, unverblindet und ohne gut definierten primären Wirksamkeitsendpunkt. Infolgedessen war es dem CHMP nicht möglich, auf Grundlage dieser Studienergebnisse wissenschaftliche Schlussfolgerungen in Bezug auf den Nutzen von

Dihydroergotoxin bei peripherer vaskulärer Erkrankung zu ziehen. Daher konnten auch keine Schlussfolgerungen in Bezug auf eine Begleitbehandlung bei Raynaud-Syndrom gezogen werden.

Für das Anwendungsgebiet der „*Begleitbehandlung bei Abnahme der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen, vermutlich vaskulären Ursprungs*“ wurden sieben klinische Studien eingereicht. All diese alten Studien wiesen methodologische Mängel auf. Fünf waren unkontrolliert, unverblindet und ohne gut definierten primären Wirksamkeitsendpunkt und wurden bei Patienten mit heterogenen Augenerkrankungen durchgeführt. Die zwei vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beschriebenen Vergleichsstudien (Orma, 1958 und Vannas, 1958) waren von mangelnder methodologischer Qualität. Außerdem sind keine Informationen zum genauen Studiendesign oder zur Randomisierung in den verschiedenen untersuchten Gruppen verfügbar. Darüber hinaus schlossen beide eine kleine Anzahl an Patienten (n=48 und n=62) ein und es handelte sich in beiden Fällen um Kurzzeitstudien (1-5 Monate bzw. 8 Monate), wobei eine kurze Dauer als unangemessen gilt, um das Ergebnis langsam fortschreitender Erkrankungen zu bewerten. Auf Grundlage der insgesamt vorgelegten Unterlagen schlussfolgerte der CHMP, dass die Studien wesentliche methodologische Mängel aufweisen, die eine Schlussfolgerung bezüglich der Wirksamkeit des Arzneimittels ausschließen.

Für das Anwendungsgebiet der „*Prophylaxe von Migränekopfschmerzen*“ beschreiben zwei Veröffentlichungen eine doppelblinde, aktive und nicht placebokontrollierte Studie zur Wirkung von Dihydroergocryptin (Dihydroergotoxin besteht zu einem Drittel aus Dihydroergocryptin) im Vergleich zu Propranolol und Flunarizin. Obwohl Propranolol und Flunarizin zur Migräne-Prophylaxe anerkannt sind, ist es aufgrund des Fehlens einer Placebo-Gruppe nicht möglich, Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit von Dihydroergotoxin zur Prophylaxe von Migräne zu ziehen.

Darüber hinaus wurde im Dezember 2012 auf Ersuchen des CHMP eine wissenschaftliche Beratungsgruppe (SAG) einberufen, innerhalb derer Experten auf Grundlage ihrer klinischen Erfahrung erörterten, ob dieser Wirkstoff bei der Prophylaxe von Migränekopfschmerz eine Rolle spielt. Basierend auf der klinischen Erfahrung gelangte die Gruppe zu der Ansicht, dass keine spezielle Population existiert, die von der Behandlung mit diesem Wirkstoff bei der Prophylaxe von Migränekopfschmerz profitieren würde. Daher war die Gruppe der Meinung, dass keine klar definierte Population existiert, die unzufriedenstellend auf die Standard-Prophylaxebehandlung bei Migräne anspricht und bei der ein therapeutischer Bedarf für diesen Wirkstoff als alternative bzw. Last-line-Therapie besteht.

Es wurden keine Daten zur Unterstützung des Anwendungsgebiets der „*symptomatischen Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz*“ eingereicht und daher kann der CHMP keine Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit in diesem Anwendungsgebiet ziehen.

Klinische Sicherheit

Es ist anerkannt, dass Ergot-Derivate in der Lage sind, eine Fibrose zu induzieren, insbesondere Herzklappenfibrose. Der Zusammenhang zwischen Fibrose und serotoninergem Rezeptoraktivierung, insbesondere in Bezug auf 5-HT_{2B}-Rezeptoren, durch Ergot-Derivate ist in der Literatur ausführlich beschrieben. Ein Agonismus über 5-HT_{2B}-Rezeptoren induziert eine proliferative Antwort und Mitogenizität der Zellen, die diesen Rezeptor exprimieren, was zu einer Fibrogenese führt. Insgesamt

erklären eventuell die variierende Affinität für serotoninerge Rezeptoren bei den verschiedenen Ergot-Derivaten und die verwendete therapeutische Dosis die Unterschiede, die bezüglich der Melderaten fibrotischer Reaktionen beobachtet wurden. Daher muss, auch wenn es pharmakologisch hochplausibel ist, dass Ergot-Derivate, die als 5-HT_{2B}-Rezeptor-Agonisten agieren, eine „serotonerge“ Herzklappenerkrankung induzieren können, die einer durch Karzinoidtumore oder fibrotische Läsionen anderer Gewebe induzierten Erkrankung ähnlich ist, bedacht werden, dass einige Ergot-Derivate keine 5-HT_{2B}-Rezeptor-Agonisten sind. Deshalb können andere Mechanismen, die eine Fibrose induzieren, nicht ausgeschlossen werden, was einen Kausalzusammenhang zwischen Fibrose und dem Agonismus über 5-HT_{2A}- und 5-HT_{1B}-Rezeptoren sowie eine plausible Wirkung auf den Serotonin-Transporter annehmen lässt.

Die Daten der berichteten Fälle von Fibrose (n=9) sind begrenzt, so dass keine zuverlässigen Schlussfolgerungen gezogen werden können. Allerdings kann auf Grundlage des Fehlens anderer Ätiologien für einige der beurteilten Fälle und des Wirkmechanismus von Ergot-Derivaten nicht eindeutig ausgeschlossen werden, dass Dihydroergotoxin fibrotische Reaktionen, lokalisiert im retroperitonealen, pulmonalen und kardialen Bereich, induzieren kann. Außerdem wurden drei von neun Fällen während der französischen Erhebung zur Pharmakovigilanz aus dem Jahr 2011 berichtet, was zeigt, dass die aktuellen Maßnahmen zur Risikominimierung nicht ausreichen, um dem Risiko fibrotischer Reaktionen vorzubeugen.

Darüber hinaus besteht Dihydroergotoxin aus Dihydroergocryptin und Dihydroergocristin, die ebenfalls als mit der Induktion fibrotischer Reaktionen assoziiert gelten.

Auf Grundlage dieser Daten und der pharmakologischen Plausibilität wird Dihydroergotoxin als mit fibrotischen Reaktionen assoziiert erachtet. Außerdem sollten die Schwere dieser unerwünschten Ereignisse, ihr möglicher tödlicher Ausgang und das erhöhte Risiko für Patienten, bei Langzeit-Anwendung gemäß den zugelassenen Anwendungsgebieten eine fibrotische Störung zu entwickeln, betont werden.

Es wurden keine Berichte über Ergotismus aufgeführt. Der CHMP stellte jedoch die Angemessenheit der Methode zur Datenerfassung (d. h. nicht erschöpfend und daher nicht beweiskräftig) infrage. Näher spezifiziert gab der CHMP an, dass sich abgesehen von „Ergotismus“ auch andere bevorzugte Bezeichnungen auf die Symptome von Ergotismus beziehen (d. h. Parästhesie, Formikation [Ameisenlaufen], Kribbeln, intestinale/zerebrovaskuläre/periphere/linguale Ischämie, Angina pectoris, Koronarerkrankung, Thoraxschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominale Schmerzen, Kältegefühl, Thrombose, Schlaganfall, Gangrän, Nekrose, Vasokonstriktion/Vasospasmus, Zyanose, Myalgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Vertigo, Hypästhesie, Taubheitsgefühl, Kopfschmerz, Verwirrung, Halluzinationen). Darüber hinaus wurden in der Literatur schwere Fälle peripherer vasokonstriktorischer Symptome berichtet.

Der CHMP berücksichtigte die Vorschläge der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Maßnahmen zur Risikominimierung. Diese beinhalteten eine Änderung des Verschreibungsstatus, eine begrenzte Behandlungsdauer unter bestimmten Bedingungen, eine Gegenzeige des Arzneimittels bei Patienten mit vorbestehender Fibrose oder einer Fibrose im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln,

die Herausgabe einer DHPC, in der das Risiko betont wird, eine Checkliste für verschreibende Ärzte sowie eine pharmakologische In-vitro-Studie zur Affinität von Subtypen der 5-HT-Rezeptoren für das Arzneimittel. Obwohl einige der vorgeschlagenen Maßnahmen helfen könnten, Patienten mit vorbestehender Fibrose, relevanter Begleitmedikation und erhöhtem Risiko zu identifizieren, betonte der Ausschuss, dass sie unzureichend sind, um zu vermeiden, dass einige Patienten während der Behandlung eine Fibrose und Ergotismus entwickeln.

Insgesamt war der CHMP unter Berücksichtigung der sehr begrenzten Daten zur Wirksamkeit der Ansicht, dass keine Situation rechtfertigen kann, einen Patienten dem Risiko einer Fibrose oder von Ergotismus auszusetzen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Dihydroergotoxin-haltiger Arzneimittel gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG zur symptomatischen Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen), als Begleitbehandlung bei Raynaud-Syndrom, als Begleitbehandlung bei Abnahme der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen, vermutlich vaskulären Ursprungs, zur Prophylaxe von Migränekopfschmerzen und zur symptomatischen Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz nicht positiv ist.

Überprüfungsverfahren

Nach Annahme des CHMP-Gutachtens während der Sitzung des CHMP im Juni 2013 wurde von einem der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der an dem Befassungsverfahren beteiligt war, ein Überprüfungsverfahren angefordert. Der Geltungsbereich der Überprüfung konzentrierte sich auf die erneute Nutzen-Risiko-Bewertung von Dihydroergotoxin im vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen beschränkten Anwendungsgebiet der „*symptomatischen Behandlung von kognitiven Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)*“.

Der CHMP überprüfte alle verfügbaren Daten zur Unterstützung des Nutzens und der Sicherheit zu Dihydroergotoxin und berücksichtigte das oben aufgeführte, vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene beschränkte Anwendungsgebiet.

Der CHMP betonte, dass „*chronisch kognitive Störungen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)*“ nicht als allgemein akzeptierte Definition eines pathologischen Zustandes, der von einer Behandlung profitiert, erachtet wird.

Der CHMP wiederholte, dass die Studien, die zur Unterstützung der Wirksamkeit von Dihydroergotoxin vorgelegt wurden, in den Siebzigern und Achtzigern mit dem daraus folgenden Risiko für Publikationsbias veröffentlicht wurden und verschiedene Einschränkungen aufweisen. In der Tat ist die Heterogenität der eingereichten Studien derart, dass keine zuverlässigen Schlussfolgerungen gezogen werden können. Der CHMP war der Ansicht, dass diese Studien keine robuste Evidenz zur Unterstützung der Wirksamkeit von Dihydroergotoxin in der vorgeschlagenen Zielpopulation liefern. Darüber hinaus lässt die Tatsache, dass diese Studien vor vielen Jahren durchgeführt wurden, angesichts der Fortschritte bei den klinischen Forschungsmethoden und der Veränderungen in der

Definition von Demenz/Prädemenz über die Jahre Bedenken bezüglich der Methodologie aufkommen. Es bleibt daher ungewiss, ob die untersuchte Population in den ausgewählten klinischen Studien für das vorgeschlagene Anwendungsgebiet repräsentativ ist. Daher bleiben die Bedenken bezüglich der Heterogenität der untersuchten Population bestehen. Darüber hinaus beanspruchen jene Studien, die über positive Ergebnisse berichten, eine Verbesserung bei verschiedenen Parametern auf Skalen, die auf die Erfassung wichtiger Aspekte der kognitiven Beeinträchtigung abzielen. Die verwendeten Skalen basierten weitgehend auf der subjektiven Beurteilung anstatt auf formalen Tests. Das Ergebnis in Bezug auf die unterschiedlichen Komponenten dieser Beurteilungsmethoden variiert von Studie zu Studie deutlich und es können keine allgemeinen Schlussfolgerungen zum Umfang möglicher Wirkungen oder zur klinischen Relevanz gezogen werden.

Angesichts der obigen Ausführungen war der CHMP der Meinung, dass die eingereichten Studien nicht nachweisen konnten, dass Dihydroergotoxin eine klinisch relevante Wirkung auf Patienten mit kognitiven Störungen hat.

Der CHMP stellte fest, dass die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (d. h. retroperitoneale Fibrose, pulmonale Fibrose, kardiale Valvulopathie, Ergotismus), die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Zusammenhang mit Dihydroergotoxin berichtet wurden, niedrig ist. Allerdings stellte der CHMP auch fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nur Informationen zu seinem Arzneimittel (Hydergine) vorlegte und daher eine Untererfassung von Nebenwirkungen wahrscheinlich ist. Der CHMP war der Ansicht, dass das Risiko für fibrotische unerwünschte Ereignisse und Ergotismus im Zusammenhang mit Dihydroergotoxin trotz seltenen Auftretens erwiesen ist und es sich um schwere unerwünschte Ereignisse mit möglichem tödlichem Ausgang handelt.

Der CHMP nahm die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung zur Kenntnis. Insgesamt wiederholte der CHMP, dass er die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung zur Reduzierung des Risikos für fibrotische Reaktionen und Ergotismus als nicht wirksam erachtet. Fibrotische Reaktionen wurden mit der chronischen Anwendung von Ergot-Derivaten in Zusammenhang gebracht und das Risiko ist trotz der niedrigen Melderate unter Dihydroergotoxin ausreichend schwerwiegend, um nicht von sich gewiesen zu werden, insbesondere unter Berücksichtigung der potenziellen Anwendung zur Langzeit-Behandlung bei einer breiten Patientenpopulation.

Darüber hinaus berief der CHMP ein weiteres Treffen der wissenschaftlichen Beratungsgruppe (SAG) ein, das am 16. Oktober 2013 stattfand. Die SAG kam einstimmig zu dem Schluss, dass kein konkretes klinisches Krankheitsbild für eine kognitive Störung ohne Demenz (CIND) besteht. Die Diagnosekriterien und Definitionen haben sich im Laufe der Zeit geändert und dieser Wortlaut entspricht keiner aktuellen, klinisch definierten Gruppe. Die SAG war weiterhin der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Evidenz von mangelnder Qualität ist. Nach Ansicht der SAG ist nicht *a priori* ausgeschlossen, dass das Arzneimittel in einer gut definierten Untergruppe von Patienten gemäß aktuellen Kriterien wirksam sein könnte. Dies kann aber nicht auf Grundlage der vorgelegten Informationen, die hoch heterogene Patientenpopulationen und Parameter für die Studienergebnisse aufweisen, bestimmt werden. Im Allgemeinen würde bei einem

Arzneimittel, das in den prodromalen Stadien von Demenz untersucht wird, eine Verbesserung der kognitiven Funktion und zudem eine Verzögerung des Fortschreitens der Demenz nachgewiesen werden müssen. Insgesamt war die SAG mit dem Anwendungsgebiet und den Definitionen der Zielpopulation, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurden, nicht einverstanden.

Angesichts der obigen Ausführungen gelangte der Ausschuss zu der Ansicht, dass ein Risiko für seltene, jedoch schwere fibrotische Reaktionen und Ergotismen im Zusammenhang mit einer Dihydroergotoxin-Behandlung besteht. Der Ausschuss ist der Ansicht, dass die Evidenz für eine klinisch signifikante Wirksamkeit von Dihydroergotoxin im vorgeschlagenen Anwendungsgebiet der „*symptomatischen Behandlung von kognitiven Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)*“ sehr begrenzt ist. Daher überwiegt der nachgewiesene Nutzen für Patienten im vorgeschlagenen Anwendungsgebiet nicht gegenüber dem oben aufgeführten Risiko. Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden vom Ausschuss zur Reduzierung des Risikos für die zwei hervorgehobenen Reaktionen (Fibrose und Ergotismus) im vom Inhaber für die Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen breiten Anwendungsgebiet nicht als wirksam erachtet. Daher schlussfolgerte der Ausschuss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Dihydroergotoxin-haltiger Arzneimittel bei der „*symptomatischen Behandlung von kognitiven Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)*“ nicht positiv ist.

Gründe für die Aussetzung/Änderungen der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Ergot-Derivat-haltige Arzneimittel in den betroffenen Anwendungsgebieten.
- Der Ausschuss berücksichtige alle von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten und Begründungen sowie das Ergebnis der wissenschaftlichen Beratungsgruppen.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass ein potenzieller Kausalzusammenhang zwischen fibrotischen Reaktionen bzw. Ergotismus und Dihydroergotoxin nicht ausgeschlossen werden kann. Verfügbare Daten weisen in der Tat auf einen solchen Kausalzusammenhang hin. Die Schwere dieser unerwünschten Ereignisse und ihr möglicher tödlicher Verlauf werden betont.
- Der Ausschuss ist der Meinung, dass die Evidenz für eine klinisch signifikante Wirksamkeit von Dihydroergotoxin in den aktuell beurteilten Anwendungsgebieten sowie in dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Überprüfung vorgeschlagenen Anwendungsgebiet sehr begrenzt ist und die o. g. Risiken daher gegenüber dem potenziellen Nutzen für Patienten in diesen Anwendungsgebieten überwiegen.
- Der Ausschuss hielt an seiner Meinung fest, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Dihydroergotoxin-haltiger Arzneimittel

- zur symptomatischen Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen) und im zuletzt vorgeschlagenen Anwendungsgebiet der *„symptomatischen Behandlung von kognitiven Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)“* nicht positiv ist.
- als Begleitbehandlung bei Raynaud-Syndrom nicht positiv ist.
- als Begleitbehandlung bei Abnahme der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen, vermutlich vaskulären Ursprungs, nicht positiv ist.
- zur Prophylaxe von Migränekopfschmerzen nicht positiv ist.
- zur symptomatischen Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz nicht positiv ist –

hielt der CHMP an seinem Gutachten vom 27. Juni 2013 fest und empfiehlt gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG Folgendes:

- Die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen Dihydroergotoxin-haltiger Arzneimittel, auf die in Anhang I Bezug genommen wird, um die im Folgenden aufgeführten Anwendungsgebiete aus den Produktinformationen (der spezifische Wortlaut kann von Arzneimittel zu Arzneimittel und von Land zu Land variieren) sowie alle entsprechenden Bezüge auf diese Anwendungsgebiete zu entfernen, wenn andere Anwendungsgebiete, die als Teil der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugelassen sind, bestehen:
 - Symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen).
 - Begleitbehandlung bei Raynaud-Syndrom.
 - Begleitbehandlung bei Abnahme der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen, vermutlich vaskulären Ursprungs.
 - Prophylaxe von Migränekopfschmerzen.
 - Symptomatische Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz.
- Die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen Dihydroergotoxin-haltiger Arzneimittel, auf die in Anhang I Bezug genommen wird, falls keine anderen Anwendungsgebiete, die als Teil der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugelassen sind, bestehen. Um die Aussetzung aufzuheben, müssen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine spezifische Patientenpopulation identifizieren, in welcher der Nutzen des Arzneimittels gegenüber den Risiken überwiegt.