

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización o la suspensión de las autorizaciones de comercialización, según proceda, teniendo en cuenta las indicaciones aprobadas para cada producto

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen dihidroergocriptina/cafeína (véase el anexo I)

El 18 de enero de 2012, Francia aplicó un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los siguientes medicamentos que contienen derivados del cornezuelo: dihidroergocriptina/cafeína, dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina y nicergolina. Tras una revisión nacional de farmacovigilancia realizada en 2011, nuevas notificaciones espontáneas con algunos de estos productos detectaron casos graves de fibrosis y ergotismo, y Francia consideró que estos problemas de seguridad no se veían compensados por las limitadas pruebas de su eficacia. Se solicitó por tanto al CHMP que emitiera un dictamen sobre si las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen derivados del cornezuelo se deberían mantener, modificar, suspender o retirar, para las indicaciones siguientes:

- Tratamiento sintomático de las alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano (excluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias)
- Tratamiento coadyuvante de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP estadio II)
- Tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud
- Tratamiento coadyuvante en la disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual, presumiblemente de origen vascular
- Retinopatías agudas de origen vascular
- Profilaxis de la migraña
- Hipotensión ortostática
- Tratamiento sintomático de la insuficiencia veno-linfática

La dihidroergocriptina es un alcaloide del cornezuelo con actividad agonista sobre los receptores D2 dopaminérgicos y agonista parcial sobre los receptores D1. En ratas, la dihidroergocriptina demostró que activaba los sistemas enzimáticos antioxidantes fisiológicamente alterados por el envejecimiento. Se suministra combinado con cafeína, que puede mejorar la absorción digestiva de este alcaloide del cornezuelo.

De entre las indicaciones aprobadas para los medicamentos que contienen dihidroergocriptina, las únicas que entran en el ámbito de este procedimiento de arbitraje y están aprobadas en al menos uno de los Estados miembros son las siguientes (el redactado de la indicación puede variar entre los distintos productos):

- Tratamiento sintomático de las alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano (excluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias)
- Tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud

De hecho, la dihidroergocriptina, como parte de la clase de medicamentos que contienen derivados del cornezuelo, contemplados en este procedimiento, solo está aprobada en Francia para las indicaciones arriba mencionadas, y únicamente combinada con cafeína desde 1979. Los medicamentos que solo contienen dihidroergocriptina están aprobados en otros Estados miembros de la UE, pero sus indicaciones están fuera del ámbito de este procedimiento de arbitraje (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson) y se han excluido de esta revisión.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) presentaron todos los datos disponibles sobre la eficacia, procedentes de ensayos clínicos y estudios de observación, incluyendo datos que estuvieron disponibles a partir de que se concediese la autorización de comercialización inicial. Los TAC presentaron también sus propias sinopsis y resúmenes críticos de todos los informes espontáneos de reacciones fibróticas (cardíacas con o sin hipertensión arterial pulmonar, pulmonares, pleurales, peritoneales, retroperitoneales, etc.) y ergotismo con los medicamentos que contienen derivados del cornezuelo. Cuando fue posible, se proporcionó una revisión de los demás datos disponibles (es decir, datos de la literatura médica, datos preclínicos y otros datos clínicos, incluyendo estudios epidemiológicos) que fueran pertinentes para evaluar el riesgo de fibrosis.

El CHMP ha tomado en consideración todos los datos disponibles sobre la seguridad y eficacia de la dihidroergocriptina/cafeína.

Eficacia clínica

En general, para la indicación *“tratamiento sintomático de las alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano (excluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias)”*, el TAC ha facilitado 6 publicaciones (con fechas de 1983 a 1998) referentes a estudios con un diseño adecuado (aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo) en apoyo de su declaración de eficacia, además de un estudio en alteraciones cognitivas vasculares que no se debatió. El número de participantes se puede considerar suficiente en 4 estudios (146, 203, 155 y 324 pacientes) y pequeño en los otros 2 estudios (50 y 49 pacientes). La duración de estos estudios fue corta (2 o 3 meses) teniendo en cuenta la indicación crónica aprobada. Los pacientes incluidos en la mayoría de estos estudios presentaban varios síntomas muy distintos, sin que existiera un diagnóstico estandarizado. En 2 estudios, los pacientes tenían diagnóstico clínico de síndrome psiquiátrico de causa orgánica (estadios 2-3 en la escala de deterioro global) (estudio de Scarzella) y deterioro cerebral senil en estadio incipiente sin demencia o dependencia importante con respecto al medio, según los criterios DSM-III (estudio de Babeau). Este último diagnóstico ya no se utiliza en el DSM-IV-TR. Los resultados fueron heterogéneos y hubo falta de coherencia entre los estudios. En general, el CHMP consideró que los defectos metodológicos y la ausencia de un criterio de valoración principal de la eficacia no permiten sacar conclusiones sobre la eficacia clínica o apoyar una indicación con diagnóstico estandarizado.

Se creó un grupo de asesoramiento científico (GAC) en diciembre de 2012 a requerimiento del CHMP, en el que los expertos debatieron, basándose en su experiencia clínica, si esta sustancia juega un papel en el tratamiento sintomático de las alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano (excluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias). El grupo subrayó que la indicación declarada ya no se utiliza en la práctica clínica y que, desde el punto de vista clínico, no hay pruebas hasta el momento de que exista una necesidad terapéutica de este principio activo en el tratamiento de las alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano.

En el caso del *“tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud”*, el CHMP consideró todos los estudios presentados en apoyo de esta indicación como de baja calidad metodológica (a saber, no controlados, abiertos y con un número bajo de pacientes (n = 20-37)). Los estudios incluyeron pacientes jóvenes y ancianos (18-78 años) con acrosíndrome idiopático. Solo un estudio (el de Vinckier) mencionó un pequeño número de pacientes con enfermedad sistémica asociada. Los criterios de valoración de la eficacia clínica fueron numerosos y heterogéneos, y no se definió un criterio de valoración principal de la eficacia. Los estudios evaluaron principalmente síntomas funcionales, parámetros capilaroscópicos y parámetros pletismográficos cuya relevancia clínica el CHMP consideró cuestionable. Pareció observarse un beneficio del tratamiento en el 55-75% de los pacientes, pero el CHMP determinó que estos resultados eran de hecho difíciles de interpretar desde un punto de vista clínico, y no eran fiables debido a las limitaciones metodológicas de los estudios. La fiabilidad de la

relevancia clínica de los resultados de los estudios era, por tanto, cuestionable e impedía cualquier conclusión sobre la eficacia del producto.

Seguridad clínica

Se sabe que los derivados del cornezuelo son capaces de inducir fibrosis, en especial en las válvulas cardíacas. La relación entre la fibrosis y la activación de los receptores serotoninérgicos, en especial los receptores de 5-HT_{2B} por los derivados del cornezuelo está ampliamente descrita en la literatura médica. El agonismo por los receptores de 5-HT_{2B} induce una respuesta proliferativa y mitogenicidad de las células que expresan estos receptores, lo que conduce a la fibrogénesis. En general, la afinidad variable por los receptores serotoninérgicos de los distintos derivados del cornezuelo y las dosis terapéuticas utilizadas podría explicar las diferencias observadas en las tasas de notificaciones de reacciones fibróticas. Por tanto, incluso si desde el punto de vista farmacológico es muy probable que los derivados del cornezuelo que actúan como agonistas de los receptores de 5-HT_{2B} puedan inducir una enfermedad valvular "serotoninérgica" similar a la inducida por tumores carcinoides o lesiones fibróticas de otros tejidos, se debe recordar que algunos de los derivados del cornezuelo no son agonistas de los receptores de 5-HT_{2B}. Por lo tanto, no pueden excluirse otros mecanismos inductores de fibrosis, lo que sugiere una relación causal entre la fibrosis y el agonismo de los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{1B}, así como un posible efecto sobre el transportador de serotonina.

Los datos procedentes de los casos de fibrosis comunicados (n = 3) son limitados para llegar a ninguna conclusión firme, sin embargo, el riesgo no puede excluirse teniendo en cuenta la mejoría observada al interrumpir el tratamiento con dihidroergocriptina/cafeína en 1 de los 3 casos comunicados de fibrosis pulmonar que se produjeron a la dosis diaria recomendada. También existe la sospecha de que se comunican menos casos de los reales, ya que la sustancia se comercializa desde hace mucho tiempo y la fibrosis ya se menciona como una reacción adversa en la información sobre el producto.

Los datos proporcionados durante un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 en 2007-2008 (EMA/H/A-31/881) que incluyó dihidroergocriptina, mostraban que varios casos de fibrosis, ya fuera pulmonar, cardíaca o retroperitoneal, se sospechaba que estaban asociados al uso dihidroergocriptina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (que suponen regímenes posológicos cinco veces más altos). Debe señalarse que 1 de los 3 casos de fibrosis mencionados anteriormente se comunicó en 2009 (es decir, después de finalizar el procedimiento de arbitraje anterior), lo que demuestra que las medidas de minimización del riesgo impuestas en ese momento no son suficientes para excluir el riesgo.

Basándose en estos datos y en la plausibilidad farmacológica, la dihidroergocriptina se considera asociada a reacciones fibróticas. Sin embargo, debe subrayarse la intensidad de este tipo de efectos adversos, su posible resultado de muerte y el aumento del riesgo para el paciente de desarrollar un trastorno fibrótico con el uso a largo plazo de acuerdo con las indicaciones autorizadas.

Por lo que respecta al ergotismo, hay varios casos comunicados en la base de datos de farmacovigilancia de Francia, en los cuales el fármaco sospechoso de provocar los síntomas relacionados con el ergotismo fue la dihidroergocriptina/cafeína. La ausencia de tales informes declarada por el TAC, plantea preguntas al CHMP con respecto a la forma en que se realizó la recopilación de los datos. Teniendo en cuenta los diversos casos comunicados de vasoconstricción y la estructura farmacológica de este alcaloide del cornezuelo, no puede descartarse el ergotismo.

El CHMP estudió las propuestas de los TAC relativas a medidas de minimización del riesgo, entre las que se cuentan: cambios en las condiciones de prescripción, limitar la duración del tratamiento en determinadas condiciones, no administrar el producto a pacientes con fibrosis preexistente, ni asociado a otros fármacos, emitir una DHPC haciendo hincapié en el riesgo, facilitar una lista de comprobación

a los médicos y realizar un estudio farmacológico in vitro para determinar la afinidad de los receptores del subtipo 5-HT con el producto. Aunque algunas de las medidas propuestas podrían ayudar a identificar pacientes con fibrosis preexistente, medicaciones concomitantes relevantes y aumentos del riesgo, el Comité apuntó que eran insuficientes para evitar que algunos pacientes desarrollen fibrosis y ergotismo durante el tratamiento.

En general, el CHMP consideró que ninguna situación justifica exponer a los pacientes al riesgo de fibrosis y ergotismo, teniendo en cuenta los limitadísimos datos sobre su eficacia.

Relación riesgo/beneficio

El Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen dihidroergocriptina/ cafeína no es favorable, según el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, para el tratamiento sintomático de las alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano (excluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias) y para el tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud.

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización o la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- El Comité ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen derivados del cornezuelo en las indicaciones contempladas.
- El Comité consideró los datos generales proporcionados por los TAC y las conclusiones del grupo de asesoramiento científico.
- El Comité consideró que no puede descartarse una posible relación causal entre reacciones fibróticas o ergotismo y la dihidroergocriptina/cafeína. Los datos disponibles son, de hecho, indicativos de dicha relación causal. Se ha recalcado la gravedad de los efectos adversos asociados y su posible resultado de muerte.
- El Comité es de la opinión de que las pruebas de una eficacia clínicamente significativa de la dihidroergocriptina/cafeína para las indicaciones actualmente evaluadas es muy limitada y, por tanto, los posibles beneficios para los pacientes en tales casos están sobrepasados por los riesgos antes señalados.
- El Comité consideró que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen dihidroergocriptina/cafeína:
 - No es favorable para el tratamiento sintomático de las alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano (excluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias).
 - No es favorable para el tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud.

Por tanto, conforme al artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP recomienda:

- La modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen dihidroergocriptina/cafeína a los que se hace referencia en el anexo I, a fin de eliminar las indicaciones siguientes de la información sobre el producto (el redactado de la indicación puede variar entre los distintos productos y los diferentes países) así como cualquier referencia relevante a estas indicaciones en la información sobre el producto, cuando haya otras indicaciones terapéuticas aprobadas como parte de su autorización de comercialización:

- Tratamiento sintomático de las alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano (excluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias).
- Tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud.
- La suspensión de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen dihidroergocriptina/cafeína indicados en el anexo I, en el caso de que no se hayan aprobado otras indicaciones como parte de su autorización de comercialización. Para levantar la suspensión, los TAC deben identificar una población de pacientes para la cual los beneficios del producto superen con creces los riesgos.