

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización o suspensión de las autorizaciones de comercialización, según corresponda, teniendo en consideración las indicaciones aprobadas para cada producto

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de medicamentos que contienen dihidroergotamina (ver el Anexo I)

El 18 de enero de 2012, Francia inició un procedimiento de arbitraje, de conformidad con el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, para los siguientes medicamentos que contienen derivados ergóticos: dihidroergocriptina/cafeína, dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina y nicergolina. Consiguientemente a una revisión nacional de farmacovigilancia, realizada en 2011, las nuevas notificaciones espontáneas notificadas sobre varios de estos productos detectaron casos graves de fibrosis y ergotismo, y Francia consideró que las escasas pruebas de eficacia no compensaban esta reserva en relación con la seguridad. En consecuencia, se solicitó al CHMP que formulase un dictamen respecto a si las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen derivados ergóticos debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse en relación con las indicaciones mencionadas a continuación:

- Tratamiento sintomático del deterioro cognitivo y neurosensorial patológico crónico en ancianos (excepto en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias)
- Tratamiento complementario de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial oclusiva periférica sintomática (EAOP estadio II)
- Tratamiento complementario del síndrome de Raynaud
- Tratamiento complementario del deterioro de la agudeza visual y alteraciones del campo visual, presumiblemente de origen vascular
- Retinopatías agudas de origen vascular
- Profilaxis de la cefalea migrañosa
- Hipotensión ortostática
- Tratamiento sintomático de la insuficiencia venolinfática

La dihidroergotamina mesilato (dihidroergotamina - DHE) es un derivado semisintético de la ergotamina. Se ha empleado desde hace mucho tiempo en el tratamiento de la migraña debido a su actividad vasoconstrictora, más mitigada que la de la ergotamina. En el tratamiento preventivo de la migraña, la dihidroergotamina se administra por vía oral y a largo plazo. En el tratamiento de las crisis de migraña agudas, se administra por vía parenteral o por pulverización nasal debido a la baja biodisponibilidad del medicamento no modificado por vía oral.

La eficacia de la dihidroergotamina en el tratamiento de las crisis de migraña aguda no es objeto de este procedimiento de arbitraje y no será analizada. De manera análoga, la eficacia de la dihidroergotamina administrada mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, o mediante pulverización nasal tampoco es objeto de este procedimiento de arbitraje y tampoco será analizada.

A partir de las indicaciones aprobadas de los medicamentos que contienen dihidroergotamina, las que son objeto de este procedimiento de arbitraje y están aprobadas en al menos un Estado miembro son las siguientes (el texto específico de la indicación puede variar de un producto a otro):

- Profilaxis de la cefalea migrañosa
- Hipotensión ortostática
- Tratamiento sintomático de la insuficiencia venolinfática

Los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) presentaron todos los datos disponibles sobre la eficacia procedentes de ensayos clínicos y estudios de observación, en particular los datos obtenidos con posterioridad a la concesión de la autorización de comercialización inicial. Los TAC también presentaron sus propias revisiones y resúmenes críticos de todos los informes espontáneos sobre reacciones fibróticas (cardíacas, con o sin hipertensión arterial pulmonar, pulmonar, pleural, peritoneal, retroperitoneal, etc.) y ergotismo relativos a los medicamentos bajo su titularidad que contienen derivados ergóticos. Cuando fue posible, se presentó una revisión del resto de los datos disponibles (es decir, datos bibliográficos, datos preclínicos y otros datos clínicos, incluidos los estudios epidemiológicos) relevantes para evaluar el riesgo de fibrosis.

El CHMP ha examinado la totalidad de los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la dihidroergotamina.

Eficacia clínica

En lo que respecta a su eficacia para la indicación «*profilaxis de la cefalea migrañosa*», los datos proceden de diversos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo; o de estudios doble ciego, no controlados con placebo o abiertos, la mayoría realizados después de la concesión de la autorización de comercialización inicial.

Los estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo eran antiguos y por lo general no se habían practicado con la metodología actualizada. El número de pacientes fue limitado y la duración del tratamiento, demasiado breve, y los parámetros de eficacia clínica empleados no se ajustan a las Directrices europeas sobre investigación clínica de los medicamentos para el tratamiento de la migraña.

En el único estudio reciente y exhaustivo, con un diseño adecuado (estudio doble ciego, controlado con placebo, de 5 meses de tratamiento) (estudio PROMISE) publicado con posterioridad a la concesión de la autorización de comercialización inicial, no se han obtenido pruebas de la eficacia de la dihidroergotamina para la prevención de la migraña, ya que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la dihidroergotamina y un placebo. Se trató a un total de 363 pacientes con dihidroergotamina o placebo durante un periodo de 4 meses, tras un periodo de preinclusión de 1 mes con placebo. La frecuencia de las crisis de migraña (el principal criterio de eficacia) no fue estadísticamente significativa (grupo de dihidroergotamina $(-1,84 \pm 1,55)$ frente al grupo de placebo $(-1,67 \pm 1,49)$ ($p = 0,220$)). En cuanto al porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento (61,1 % en el grupo de dihidroergotamina frente al 55,9 % en el grupo de placebo), la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se llevó a cabo un análisis *post-hoc* en el subgrupo de pacientes ($n = 288$) con discapacidad funcional y empeoramiento de la calidad de vida (CdV) (definida mediante el instrumento Calidad de vida específica para la migraña, MSQ < 80). Al cabo de 4 meses de tratamiento, la frecuencia de las crisis disminuyó un $2,0 \pm 1,6$ ($-60,0$ %) con dihidroergotamina, frente a $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8$ %) con placebo ($p = 0,014$ para las variaciones relativas). No se apreció mejora significativa frente a placebo en el subgrupo de pacientes sin afección de la CdV. En este estudio, no se ha demostrado la eficacia de la dihidroergotamina en la prevención de la migraña, ya que no se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre la dihidroergotamina y placebo en términos de reducción de la frecuencia de las crisis de migraña (el principal criterio de eficacia) en la población general.

Los datos bibliográficos indican una posible eficacia de la dihidroergotamina oral en la profilaxis de la migraña, pero las pruebas científicas definitivas siguen sin ser concluyentes. Son escasas las pruebas aportadas por ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, y los resultados que ofrecen estos estudios en relación con la eficacia de la ergotamina oral frente al placebo u otras sustancias para la prevención de la migraña no es uniforme, ya que dichos resultados fueron tanto positivos como negativos.

En conclusión: los estudios presentados por el TAC no se habían practicado con una metodología actualizada. El número de pacientes que participó en los estudios fue muy escaso y la duración del tratamiento, excesivamente reducida. En el único estudio exhaustivo y reciente adecuadamente concebido (estudio PROMISE), no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre la dihidroergotamina y el placebo por lo que a la reducción de la frecuencia de las crisis de migraña se refiere (el principal criterio de la eficacia) dentro de la población en general.

Además, a instancias del CHMP se convocó a un grupo científico consultivo (SAG) en diciembre de 2012 y los expertos que lo integraban debatieron, basándose en su experiencia clínica, si esta sustancia juega un papel en la profilaxis de la cefalea migrañosa. De acuerdo con la experiencia clínica, el grupo consideró que no existe ninguna población especial que pueda beneficiarse del tratamiento con este principio activo en la profilaxis de la cefalea migrañosa. En consecuencia, el grupo consideró que no existe ninguna población claramente definida que responda insatisfactoriamente al tratamiento profiláctico de referencia de la migraña que presente necesidad de este principio activo como tratamiento alternativo o de última línea.

Para la indicación «*Hipotensión ortostática*», el CHMP consideró que la calidad metodológica de los estudios presentados era inadecuada: se trataba fundamentalmente de ensayos no controlados, con 1 único estudio doble ciego, pero con un número de pacientes limitado. Algunos evaluaban la vía inyectable o dosis superiores a las recomendadas (de hasta 42 mg al día, en lugar de 10 mg al día). La población de pacientes o bien era heterogénea, o bien los pacientes padecían hipotensión inducida por el tratamiento con fármacos psicotrópicos. En estos estudios, la dihidroergotamina solo parece presentar cierta eficacia cuando se inyecta o bien en dosis superiores a la autorizada. Las dosis orales

autorizadas parecen presentar una eficacia reducida o nula debido a la escasa biodisponibilidad del fármaco.

Solo un estudio, el Thulesius (1986), demostró una reducción significativa del descenso inmediato de la tensión arterial después de bipedestación con 10 mg al día de dihidroergotamina frente a placebo en pacientes con hipotensión inducida por el tratamiento con fármacos psicotrópicos y fue posible disponer de los datos inmediatamente después de la concesión de la autorización de comercialización inicial. El CHMP consideró aceptable el diseño de este estudio (es decir, controlado, aleatorizado, doble ciego), pero el tamaño del estudio se consideró pequeño ($n = 58$). Además, se incluyó a pacientes que presentaban una reducción de la tensión arterial sistólica superior a 10 mmHg, lo que incumple la definición aceptada de hipotensión ortostática (al menos 20 mmHg inferior al nivel inicial). La tensión arterial sistólica de los grupos de placebo y de dihidroergotamina era ya distinta inicialmente. La eficacia se evaluó comparando las mediciones de la tensión arterial absoluta después del tratamiento en lugar de comparando las diferencias entre las posiciones de decúbito supino y bipedestación) lo que no se consideró aceptable. El CHMP también indicó que la población del estudio, formada únicamente por los pacientes con hipotensión ortostática inducida por fármacos, no es lo suficientemente representativa como para concluir la eficacia de la dihidroergotamina en la población global de pacientes con hipotensión ortostática.

El CHMP también consideró la opinión de varios TAC en el sentido de que no existen pruebas suficientes que respalden la indicación de la dihidroergotamina oral en la hipotensión ortostática.

Además, se convocó un grupo científico consultivo (SAG) en diciembre de 2012 por solicitud del CHMP y los expertos que lo integraron debatieron, basándose en su experiencia clínica, si esta sustancia desempeña una función en el tratamiento de la hipotensión ortostática. Según la experiencia clínica, el grupo consideró que la dihidroergotamina solo se ha empleado en raras ocasiones para el tratamiento de la hipotensión ortostática sin beneficios claros para los pacientes. Además, se empleaba la formulación IV del producto y no la formulación oral, que es la que se contempla en este procedimiento de arbitraje. Por tanto, el grupo consideró que, basándose en los datos disponibles, no existe ninguna necesidad de este principio activo, ya que no hay ningún subgrupo claro de pacientes que pueda beneficiarse de ella.

Para la indicación «*tratamiento sintomático de la insuficiencia venolinfática*», se han realizado muy pocos estudios. El estudio abierto (Wenzel-E et al, 1989), que se publicó después de la concesión de la autorización de comercialización inicial, trata sobre el uso de la dihidroergotamina en la insuficiencia venosa. Se trató a doce pacientes que padecían insuficiencia venosa periférica, en primer lugar con dihidroergotamina intravenosa y, a continuación, con dihidroergotamina oral durante una semana. Aunque se demostró una reducción significativa de la capacidad venosa, el flujo capilar de eritrocitos y el flujo máximo de la hiperemia reactiva, debido a que el grupo del estudio era muy pequeño, al diseño no controlado y otras limitaciones metodológicas, el CHMP no pudo extraer ninguna conclusión sobre la eficacia de la dihidroergotamina.

Los estudios presentados son antiguos y su calidad metodológica presenta deficiencias: diseño abierto, no controlado, con un pequeño número de pacientes ($n = 12$ en Wenzel (1989), el estudio más reciente). En algunos casos se llevaron a cabo con la administración intravenosa no contemplada en el marco del presente procedimiento de arbitraje para la dihidroergotamina. La enfermedad de los pacientes y los parámetros de eficacia no están bien definidos. La relevancia de las variables clínicas es cuestionable. El CHMP tuvo en cuenta el hecho de que, según varios TAC, no existen pruebas suficientes que respalden la indicación de la dihidroergotamina oral en el tratamiento sintomático de la insuficiencia venolinfática y consideró que no es posible extraer ninguna conclusión científica sobre la eficacia de la dihidroergotamina a partir de los resultados de estos estudios.

Seguridad clínica

Está reconocida la capacidad de los derivados ergóticos para inducir fibrosis, en particular fibrosis de las válvulas cardíacas. La relación entre la fibrosis y la activación de los receptores serotoninérgicos, en particular de los receptores 5-HT_{2B} por los derivados ergóticos, ha sido exhaustivamente descrita en la bibliografía. El agonismo de los receptores 5-HT_{2B} induce una respuesta proliferativa y capacidad mitogénica de las células que expresan este receptor, lo que desencadena fibrogénesis. En general, la diferente afinidad de los distintos derivados ergóticos por los receptores serotoninérgicos y las dosis terapéuticas utilizadas pueden explicar las diferencias observadas en las tasas de notificación de las reacciones fibróticas. Por tanto, incluso aunque sea farmacológicamente muy verosímil que los derivados ergóticos que actúan como agonistas de los receptores 5-HT_{2B} puedan inducir valvulopatías «serotoninérgicas» similares a las inducidas por los tumores carcinoides o las lesiones fibróticas de

otros tejidos, debe recordarse que algunos derivados ergóticos no son agonistas de los receptores 5-HT_{2B}. Por tanto, no pueden excluirse otros mecanismos inductores de fibrosis, lo que indica que existe una relación causal entre la fibrosis y el agonismo de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1B} y también un probable efecto sobre el transportador de la serotonina.

Con respecto a los casos notificados, el CHMP observó el problema de infranotificación de este producto, teniendo en cuenta el tiempo que lleva en el mercado. Las razones para sospechar la infranotificación son:

- La notificación de reacciones adversas con una sustancia que lleva mucho tiempo en el mercado es por lo general menos frecuente.
- La fibrosis se menciona en varios Resúmenes de características del producto (RCP) europeos actuales y, con frecuencia, las reacciones previstas se comunican con menor frecuencia.
- Además, la fibrosis es una reacción insidiosa que se produce al cabo de un largo periodo de tratamiento y, por ello, el diagnóstico a menudo es tardío.

Por otra parte, los datos sobre seguridad que presentaron algunos TAC están incompletos (faltan datos entre el periodo de la revisión y el periodo de comercialización del producto) y no puede excluirse que falte la notificación de casos con sus productos.

En total, se consideró que 8 casos de reacciones adversas fibróticas provenientes de un sondeo francés realizado en 2011 y 50 de los 75 casos indicados por el TAC se han considerado potencialmente relacionados con la dihidroergotamina, entre los que se incluyen 24 sin factores de confusión. Un caso presentaba confusión por los antecedentes médicos y en 25 casos se notificaron otros fármacos sospechosos de uso simultáneo: benfluorex (4 casos), dexflenfuramina (4 casos), pergolida (1 caso), betabloqueantes β (9 casos), fenofibrato (2 casos) y derivado ergótico (8 casos). Los medicamentos notificados también como sospechosos son conocidos inductores de la fibrosis. Sin embargo, el CHMP indicó que los bloqueantes β por lo general no son reconocidos como causa de la fibrosis. En algunas publicaciones, se consideran factores etiológicos de la fibrosis retroperitoneal (*P. Meier et al, La fibrose rétroperitonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173-180*).

En los casos notificados, la dihidroergotamina estaba principalmente indicada en general para la migraña o la cefalea (30 pacientes) y se usaba con la dosis diaria recomendada. Como era de esperar, la fibrosis se presentó principalmente en mujeres (68 %) después de un tratamiento prolongado con dihidroergotamina (9,1 años de media) y el tipo de reacción fibrótica notificada con mayor frecuencia fue la retroperitoneal (36 %), seguida de la cardíaca (30 %) y la pleural (18 %).

Casi todos los casos fueron graves (el 93 % de los casos en los que se indicó la gravedad) y el tratamiento con dihidroergotamina se interrumpió en el 91 % de los casos (de los que se dispone de información) y, en el 57 % de estos casos, se notificó mejoría o recuperación. No obstante, el CHMP indicó que, en la mayoría de estos pacientes, la mejoría o la recuperación se había observado después del tratamiento con corticosteroides o de una intervención quirúrgica (sustitución de válvulas) y, en la mayoría de los casos, la mejoría se determinó a partir de los síntomas clínicos (sin escáner).

En conclusión, dados los casos notificados para una reacción de difícil diagnóstico temprano (síntomas retrasados) y probablemente infranotificados, el uso del fármaco a una dosis aprobada, añadido a un perfil farmacológico plausible, hace que la dihidroergotamina se considere estrechamente asociada al riesgo de reacciones fibróticas. Además, dado que la fibrosis es una reacción grave potencialmente mortal observada después del tratamiento prolongado con dihidroergotamina (un fármaco utilizado en indicaciones que requieren un tratamiento prolongado), lo que afecta a la relación riesgo/beneficio de los productos.

Además, las 8 nuevas notificaciones espontáneas registradas durante el sondeo francés realizado en 2011 demuestran que las medidas de minimización del riesgo que están aplicándose en la actualidad no bastan para evitar el riesgo de reacciones fibróticas.

Por lo que se refiere al riesgo de ergotismo, el análisis de los casos aportados por los TAC no era exhaustivo y la metodología empleada para localizar recuperar los casos de ergotismo era poco clara en el caso de la mayoría de los TAC. Algunos síntomas relacionados con el ergotismo pueden confundirse con los síntomas de la migraña y, por ello, no ser notificados como reacción adversa. No obstante, los TAC han notificado un total de 134 casos de ergotismo o de síntomas potencialmente relacionados con el ergotismo.

El ergotismo es una reacción grave que, en casos raros, provoca secuelas importantes como, por ejemplo, amputación o resección del colon. Esta reacción tuvo lugar en pacientes jóvenes (edad media

de los casos notificados: 41 años) y se inició poco tiempo después de comenzar el tratamiento con dihidroergotamina (menos de 2 meses, promedio: 2 días). Se subraya la gravedad de estas reacciones adversas y su posible desenlace mortal.

Los síntomas del ergotismo se recogen en las secciones 4.8 y 4.9 de todos los RCP y el ergotismo se identifica en la sección 4.4 como consecuencia del uso prolongado o de dosis altas de dihidroergotamina. Para todos los productos, está contraindicado el uso concomitante de inhibidores del CYP3A y la dihidroergotamina (sección 4.5) y, para otros, también está contraindicado el uso concomitante de fármacos vasoconstrictores. Sin embargo, más de la mitad de los casos de ergotismo notificados se han descrito fuera de un contexto de sobredosis o sin el uso de un medicamento contraindicado. Además, el número de casos notificados con un fármaco contraindicado concomitante revela que la información del RCP no es suficiente para evitar la exposición del paciente al grave riesgo de ergotismo.

En conclusión, el ergotismo es una reacción adversa de los derivados ergóticos bien conocido en un contexto de sobredosis o de interacción. No obstante, dado el número de casos notificados con la dihidroergotamina, con síntomas relacionados con el ergotismo (a pesar de que probablemente falten casos), incluso cuando la dihidroergotamina se emplea tal y como se recomienda (sin sobredosis ni medicamentos contraindicados y durante un tiempo breve), la alta plausibilidad farmacológica y la cronología indicativa en la mayoría de los casos, se considera que los pacientes están expuestos a un alto riesgo de ergotismo cuando se tratan con dihidroergotamina. Por otra parte, dada la gravedad del ergotismo y sus consecuencias (secuelas, necesidad de intervención quirúrgica, amputación), la juventud de los pacientes con síntomas de ergotismo y el breve tiempo hasta el inicio de la reacción, el perfil de seguridad de la dihidroergotamina es muy cuestionable.

El CHMP consideró las medidas de minimización de los riesgos propuestas por los TAC y que incluían restringir las indicaciones terapéuticas, recomendar una estrecha vigilancia de los pacientes y la distribución de una DHPC. Si bien varias de las medidas propuestas podrían ayudar a la identificación precoz de los pacientes con fibrosis, podría ser demasiado tarde, ya que en ciertas ocasiones estas reacciones son irreversibles. El Comité, en consecuencia, subrayó que las medidas propuestas son insuficientes para evitar que algunos pacientes desarrollen fibrosis y ergotismo durante el tratamiento.

En conjunto, el CHMP consideró que ninguna situación justificaba la exposición de un paciente al riesgo de fibrosis y ergotismo teniendo en cuenta la escasez de datos sobre eficacia.

Relación riesgo/beneficio

El Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen dihidroergotamina para uso oral no es favorable, de conformidad con el Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, para la profilaxis de la migraña, la hipotensión ortostática y el tratamiento sintomático de la insuficiencia venolinfática.

Motivos para la suspensión/modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Considerando que

- El Comité consideró el procedimiento de conformidad con el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen derivados ergóticos en las indicaciones afectadas.
- El Comité consideró todos los datos presentados por los TAC y la conclusión del grupo asesor científico.
- El Comité consideró que no es posible excluir una posible asociación causal entre las reacciones fibróticas o el ergotismo y la dihidroergotamina por vía oral. De hecho, los datos disponibles son indicativos de que existe dicha relación causal. Se subraya la gravedad de estas reacciones adversas y su posible desenlace mortal.
- El Comité considera que las pruebas de la eficacia clínicamente significativa de la dihidroergotamina oral en las indicaciones actualmente evaluadas son muy escasas y, por tanto, los riesgos

identificados anteriormente son mayores que el posible beneficio para los pacientes en estas indicaciones.

- El Comité consideró que la relación riesgo/beneficio de los productos orales que contienen dihidroergotamina:
 - No es favorable para la profilaxis de la cefalea migrañosa.
 - No es favorable para la hipotensión ortostática.
 - No es favorable para el tratamiento sintomático de la insuficiencia venolinfática.

Por tanto, de conformidad con el Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP recomienda:

- La modificación de las condiciones de la autorización de comercialización para los medicamentos que contienen dihidroergotamina incluidos en el Anexo I con el fin de eliminar las siguientes indicaciones de la información sobre el producto (el texto específico de la indicación puede variar de un producto a otro y de un país a otro), así como cualquier referencia relativa a estas indicaciones incluida en la información sobre el producto, cuando existan otras indicaciones terapéuticas aprobadas como parte de su autorización de comercialización:
 - Profilaxis de la cefalea migrañosa.
 - Hipotensión ortostática.
 - Tratamiento sintomático de la insuficiencia venolinfática.
- La suspensión de la autorización de comercialización para los medicamentos que contienen dihidroergotamina incluidos en el Anexo I en el caso de que no exista ninguna otra indicación aprobada como parte de su autorización de comercialización. Para el levantamiento de la suspensión, los TAC deben identificar una población especial de pacientes en la que los beneficios del producto superen el riesgo.