

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio o della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, se applicabile, tenendo conto delle indicazioni approvate per ciascun prodotto

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di medicinali contenenti diidroergocristina (cfr. allegato I)

Il 18 gennaio 2012 la Francia ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE riguardo ai seguenti medicinali contenenti derivati dell'ergot: diidroergocriptina/cafeina, diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina e nicergolina. A seguito di una revisione nazionale di farmacovigilanza eseguita nel 2011, nuove segnalazioni spontanee relative ad alcuni dei prodotti citati hanno rivelato gravi casi di fibrosi ed ergotismo e la Francia ha ritenuto che le preoccupazioni sotto il profilo sanitario non fossero compensate dalle scarse prove di efficacia. Al CHMP è stato pertanto chiesto di esprimere un parere sulla questione se le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti derivati dell'ergot dovessero essere mantenute, modificate, sospese o revocate per quanto riguarda le indicazioni riportate di seguito:

- trattamento sintomatico della compromissione patologica cronica delle funzioni cognitive e neurosensoriali negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza);
- trattamento coadiuvante della claudicazione intermittente nell'arteriopatia obliterante periferica sintomatica (PAOD stadio II);
- trattamento coadiuvante della sindrome di Raynaud;
- trattamento coadiuvante del calo dell'acutezza visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare;
- retinopatie acute di origine vascolare;
- profilassi dell'emicrania;
- ipotensione ortostatica;
- trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica.

La diidroergocristina è un agonista parziale degli α -adrenorecettori che riduce l'attività dei centri simpatici e provoca un effetto adrenolitico periferico con aumento del tono delle pareti venose. Espleta inoltre un'azione farmacologica sui recettori serotoninergici e dopaminergici, con conseguenti effetti significativi sul metabolismo cerebrale. È disponibile in combinazione con raubasina, che è un agente adrenolitico e simpaticolitico con effetto inibitorio dei centri simpatici. Determina un calo della pressione sanguigna e un aumento del flusso sanguigno periferico. Gli effetti che provoca sono da ricondursi principalmente alle sue proprietà α 1-bloccanti. In Europa la diidroergocristina è disponibile anche in combinazione con etofillina.

Tra le indicazioni approvate per i medicinali contenenti diidroergocristina, quelle che rientrano nell'ambito della presente procedura di deferimento e che sono approvate in almeno uno Stato membro sono le seguenti (la formulazione specifica dell'indicazione può variare da prodotto a prodotto):

- trattamento sintomatico della compromissione patologica cronica delle funzioni cognitive e neurosensoriali negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza);
- trattamento coadiuvante del calo dell'acutezza visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare;
- retinopatie acute di origine vascolare.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato tutti i dati disponibili sull'efficacia ricavati dalla sperimentazione clinica e da studi di osservazione, compresi i dati divenuti disponibili successivamente alla concessione dell'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato inoltre le sintesi e i riassunti critici di tutte le segnalazioni spontanee di reazioni fibrotiche (a livello cardiaco con o senza ipertensione dell'arteria polmonare, polmonare, pleurico, peritoneale, retroperitoneale, ecc.) e di ergotismo correlati ai loro medicinali contenenti derivati dell'ergot. È stata fornita inoltre, laddove possibile, una sintesi di tutti gli altri dati disponibili (ad esempio, dati della letteratura, dati preclinici e altri dati clinici, inclusi gli studi epidemiologici) che erano rilevanti ai fini della valutazione del rischio di fibrosi.

Il CHMP ha valutato la totalità dei dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia della diidroergocristina.

Efficacia clinica

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato 27 riferimenti alla letteratura in materia, per sostenere l'efficacia della diidroergocristina riguardo all'indicazione *«trattamento sintomatico della compromissione patologica cronica delle funzioni cognitive e neurosensoriali negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza)»*. Di questi riferimenti, 18 riguardavano studi clinici controllati contro placebo, due riguardavano studi clinici controllati attivamente e sette riguardavano studi clinici in aperto.

Dei sei studi randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, il CHMP ha giudicato che cinque non fossero rilevanti perché la definizione della diagnosi non era standardizzata, non era stato selezionato un criterio primario di efficacia nella valutazione multidimensionale, il numero dei pazienti di ciascun gruppo era ridotto (compreso fra 47 e 65) e la durata del trattamento era breve (2 e 3 mesi). I risultati sono eterogenei e incoerenti. Il CHMP ha ritenuto che, sulla base di detti studi, non fosse possibile trarre conclusioni quanto all'efficacia. Lo studio più recente (Vellas 1998 – non pubblicato), diventato disponibile dopo la concessione dell'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio, utilizza una definizione standardizzata della diagnosi (i pazienti dovevano presentare un deficit di memoria moderato, con Mini-Mental State Examination MMSE > 25 e un punteggio complessivo > 38 e < 70 dell'auto-questionario Mac Nair e Kahn per la valutazione delle difficoltà nelle attività quotidiane) e definisce il criterio primario di efficacia a priori (l'auto-questionario Mac Nair e Kahn e il test Gröber e Buschke). Tuttavia, in questo studio, condotto secondo adeguati standard metodologici di qualità, non è stata osservata una differenza significativa tra i gruppi trattati con diidroergocristina + raubasina e quelli cui era stato somministrato un placebo.

Tra gli studi considerati figuravano tre studi controllati con placebo condotti su una popolazione di 200-240 pazienti. Di essi, le pubblicazioni di Lazzaroni et al e di Aranda et al hanno dimostrato la superiorità rispetto al placebo, mentre lo studio di Vellas et al ha dimostrato un'efficacia simile al placebo.

Altri due studi, di Hugonot et al, condotti su una popolazione di 114-127 pazienti, hanno dimostrato entrambi la superiorità rispetto al placebo. In sei degli studi valutabili con popolazione inferiore a cento pazienti i risultati erano simili.

Se è vero che la terminologia medica usata oggi e quella utilizzata in passato sono differenti e che i dati devono essere valutati tenendo conto di tale fatto, nondimeno i sintomi clinici della demenza sono il risultato di numerosi processi pato-fisiologici che rendono difficile il compito di mettere insieme e confrontare i dati, specialmente quando i singoli studi applicano criteri di inserimento leggermente diversi.

Tutti i dati forniti sono stati esaminati e presi in considerazione e, sebbene dalla loro interpretazione si possa dedurre l'esistenza di una blanda efficacia della diidroergocristina nel *«trattamento della compromissione cognitiva cronica negli anziani»*, non si può affermare che l'efficacia sia stata sufficientemente dimostrata, proprio a causa dell'incoerenza dei dati ricavati dalle sperimentazioni su più vasta scala.

Nel dicembre 2012 è stato convocato, su richiesta del CHMP, un gruppo di consulenti scientifici che hanno valutato, alla luce della loro esperienza clinica, se questa sostanza abbia un ruolo nel trattamento sintomatico della compromissione patologica cronica delle funzioni cognitive e neurosensoriali degli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza). Il gruppo ha sottolineato che l'indicazione non viene più usata nella pratica clinica e che sotto il profilo clinico non esistono al momento prove di una necessità terapeutica di questo principio attivo nel trattamento della compromissione delle funzioni cognitive e neurosensoriali negli anziani.

Per quanto riguarda le indicazioni *«trattamento coadiuvante del calo dell'acutezza visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare»* e *«retinopatie acute di origine vascolare»*, i pochi risultati preclinici presentati che riguardano gli effetti di dosaggi topici di diidroergocristina sono stati giudicati dal CHMP insufficienti a giustificare l'impiego della diidroergocristina come sostanza in grado di ridurre la pressione intraoculare negli esseri umani o nel trattamento di altre patologie oculari di presunta origine vascolare. È stato inoltre sottolineato che l'instillazione topica di diidroergocristina non rientra nell'ambito di questa procedura. Il CHMP ha preso atto anche della posizione di uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, secondo il quale l'indicazione oculare non può essere mantenuta a causa della scarsità di dati disponibili.

Sicurezza clinica

Dei derivati dell'ergot è nota la capacità di indurre fibrosi, in particolare delle valvole cardiache. Il rapporto tra fibrosi e l'attivazione dei recettori serotoninergici, specialmente dei recettori 5-HT_{2B}, da parte dei derivati dell'ergot è ampiamente descritto in letteratura. L'agonismo verso i recettori 5-HT_{2B} induce una risposta proliferativa e la mitogenicità delle cellule che esprimono questo recettore, determinando fibrogenesi. In termini generali, la diversa affinità tra i recettori serotoninergici e i vari derivati dell'ergot, nonché il dosaggio terapeutico utilizzato possono spiegare le differenze osservate nei tassi di segnalazione di reazioni di tipo fibrotico. Pertanto, sebbene sia altamente plausibile sotto il profilo farmacologico che i derivati dell'ergot che agiscono da recettori 5-HT_{2B} possano indurre una patologia «serotoninergica» delle valvole, simile a quella indotta dai tumori carcinoidi o da lesioni fibrotiche di altri tessuti, non va dimenticato che alcuni derivati dell'ergot non sono agonisti dei recettori 5-HT_{2B}. Non si può dunque escludere che altri meccanismi siano responsabili della fibrosi; si può pertanto presumere l'esistenza di un rapporto di causalità tra la fibrosi e l'agonismo dei recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{1B}, oltre che un plausibile effetto sul trasportatore della serotonina.

I dati riguardanti i casi segnalati di fibrosi (n=12) sono indicativi della capacità della diidroergocristina di indurre reazioni fibrotiche, localizzate perlopiù nell'area polmonare, tenendo conto anche del miglioramento delle condizioni di alcuni pazienti una volta interrotta la somministrazione del prodotto. Un'altra possibile causa è la segnalazione incompleta, perché la sostanza è sul mercato da parecchio tempo e perché la fibrosi è già riportata come effetto indesiderabile nelle informazioni sul prodotto.

Anche se, in taluni casi, è stato somministrato contemporaneamente un trattamento di confondimento (di cui è noto che induce reazioni fibrotiche), non si può escludere che esista un rapporto tra le reazioni fibrotiche osservate e il trattamento con la diidroergocristina. Va rilevato altresì che sono stati segnalati casi di compromissione dell'estensione della placca fibrotica osservata molto tempo dopo la sospensione della somministrazione della diidroergocristina, nonché casi di miglioramenti dopo l'interruzione di tale somministrazione e di risomministrazione positiva (reinsorgenza dei sintomi dopo la risomministrazione). Ciò è indicativo dell'esistenza di un rapporto di causalità tra fibrosi e diidroergocristina.

Nella letteratura (concernente la placca fibrotica) è stato segnalato inoltre un caso di fibrosi retroperitoneale, e una scansione eseguita un anno dopo l'interruzione della somministrazione di diidroergocristina ha rivelato una marcata riduzione della placca fibrotica. Questo dato è stato considerato dal CHMP un elemento a favore dell'esistenza di un rapporto di causalità tra la fibrosi retroperitoneale osservata e la diidroergocristina.

Sulla base di tali dati e della plausibilità farmacologica, si ritiene che la diidroergocristina sia associata a reazioni fibrotiche. Occorre inoltre sottolineare la gravità di questi effetti nocivi, il loro possibile esito fatale e l'accresciuto rischio per il paziente di sviluppare una patologia fibrotica a seguito di uso prolungato, come segnalato nelle indicazioni autorizzate.

Non si può inoltre escludere, alla luce dei casi segnalati, un effetto vasocostrittore della diidroergocristina.

Il CHMP ha valutato le proposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'adozione di misure di attenuazione del rischio, comprendenti la limitazione della durata del trattamento in certe condizioni, la segnalazione di controindicazioni del prodotto nei pazienti con una fibrosi preesistente o in associazione con altri farmaci, l'invio di una lettera DHPC per evidenziare il rischio, la compilazione di un elenco di controllo per i soggetti che prescrivono tale sostanza e l'esecuzione di uno studio farmacologico in vitro sull'affinità tra i recettori della sottoclasse 5-HT e il prodotto.

Sebbene alcune delle misure proposte possano contribuire a individuare i pazienti con fibrosi preesistente, concomitante somministrazione di altri farmaci rilevanti e rischio accresciuto, il comitato ha sottolineato che esse sono insufficienti per evitare l'insorgere in taluni pazienti di fibrosi ed ergotismo durante il trattamento.

Complessivamente, il CHMP era del parere che nessuna situazione possa giustificare l'esposizione dei pazienti al rischio di fibrosi ed ergotismo, vista la notevole limitatezza dei dati sull'efficacia.

Rapporto rischi-benefici

Il comitato ha concluso che il rapporto rischi-benefici dei prodotti contenenti diidroergocristina non è positivo ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE per il trattamento sintomatico della compromissione patologica cronica delle funzioni cognitive e neurosensoriali negli anziani (escluse la

malattia di Alzheimer e altre forme di demenza), per il trattamento coadiuvante del calo dell'acutezza visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare e per le retinopatie acute di origine vascolare.

Motivi della variazione /sospensione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- il comitato ha preso in considerazione la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti derivati dell'ergot nelle indicazioni pertinenti;
- il comitato ha valutato tutti i dati forniti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e i risultati del gruppo di esperti scientifici;
- il comitato ha ritenuto che non si possa escludere un potenziale rapporto di causalità tra le reazioni fibrotiche o l'ergotismo e la diidroergocristina; i dati disponibili sono infatti indicativi dell'esistenza di un simile rapporto. Si sottolinea la gravità degli effetti nocivi e il loro possibile esito fatale;
- il comitato è del parere che sussistano prove assai limitate di un'efficacia clinicamente significativa della diidroergocristina nelle indicazioni attualmente sottoposte a esame, e che pertanto i potenziali benefici per i pazienti con queste indicazioni siano annullati dal rischio sopra indicato;
- il comitato ha concluso che il rapporto rischi-benefici dei medicinali contenenti diidroergocristina:
 - non è positivo per il trattamento sintomatico della compromissione patologica cronica delle funzioni cognitive e neurosensoriali negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza);
 - non è positivo per il trattamento coadiuvante del calo dell'acutezza visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare;
 - non è positivo per il trattamento di retinopatie acute di origine vascolare,

il CHMP raccomanda, per tali motivi, in conformità dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE:

- la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti diidroergocristina di cui all'allegato I, la cancellazione delle indicazioni riportate di seguito dalle informazioni sul prodotto (la formulazione specifica delle indicazioni può variare da prodotto a prodotto e da paese a paese) nonché di ogni pertinente riferimento a tali indicazioni contenuto nelle informazioni sul prodotto, qualora vi siano altre indicazioni terapeutiche approvate nell'ambito dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
 - trattamento sintomatico della compromissione patologica cronica delle funzioni cognitive e neurosensoriali negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza);
 - trattamento coadiuvante del calo dell'acutezza visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare;
 - retinopatie acute di origine vascolare;
- la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti diidroergocristina di cui all'allegato I nel caso in cui non sussistano altre indicazioni approvate nell'ambito dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per revocare la sospensione, i titolari di dette autorizzazioni devono individuare una specifica popolazione di pazienti per la quale i benefici dei medicinali siano prevalenti rispetto al rischio riscontrato.