

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 diidroergocriptina/cafeina (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 diidroergocriptina è un alcaloide dell'ergot con attività agonista sui recettori dopaminergici D2 e una parziale attività agonista sui recettori D1. Nei ratti è stato riscontrato che la diidroergocriptina attiva i sistemi enzimatici antiossidanti fisiologicamente alterati durante l'invecchiamento. È disponibile in combinazione con la caffeina, la quale ne può migliorare l'assorbimento a livello digestivo.

Tra le indicazioni approvate per i medicinali contenenti diidroergocriptina, 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 della sindrome di Raynaud.

Infatti, la diidroergocriptina fa parte della classe dei medicinali contenenti derivati dell'ergot che sono oggetto della presente procedura ed è approvata in Francia dal 1979 solo per le indicazioni sopra citate e solo in combinazione con la caffeina. I prodotti contenenti esclusivamente diidroergocriptina sono approvati in altri Stati membri dell'Unione europea, ma le loro indicazioni non rientrano nell'ambito della presente procedura di deferimento (ad esempio la malattia di Parkinson) e sono state pertanto escluse dalla presente revisione.

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 loro 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 per quanto concerne i 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 diidroergocriptina/caffeina.

Efficacia clinica

Complessivamente, per l'indicazione «*trattamento sintomatico della compromissione patologica cronica delle funzioni cognitive e neurosensoriali negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza)*», i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno sottoposto sei pubblicazioni (di data compresa tra il 1983 e il 1998) con una struttura adeguata (studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo) a sostegno della loro rivendicazione di efficacia, più uno studio sulla compromissione vascolare delle funzioni cognitive che non è stato oggetto di ulteriore discussione. Il numero di pazienti è stato giudicato sufficiente in quattro studi (146, 203, 155 e 324 pazienti) e scarso in due studi (50 e 49 pazienti). La durata degli studi era breve (2 o 3 mesi) in considerazione dell'indicazione cronica approvata. I pazienti compresi nella maggiore parte degli studi presentavano numerosi sintomi molto differenti tra loro, senza una diagnosi standardizzata. In due studi i pazienti presentavano una diagnosi clinica di lieve sindrome cerebrale organica (grado 2-3 sulla scala di deterioramento globale) (studio Scarzella) e un deterioramento cerebrale senile in fase iniziale, senza demenza né dipendenza importante dall'ambiente, sulla base dei criteri diagnostici del DSM-III (studio Babeau). Quest'ultima diagnosi non è più compresa nell'elenco del DSM-IV-TR. I risultati erano eterogenei e gli studi erano incoerenti tra loro. In linea generale, il CHMP ha ritenuto che i difetti metodologici e l'assenza di endpoint primari di efficacia non consentissero di trarre conclusioni quanto all'efficacia clinica né di giustificare un'indicazione con diagnosi standardizzate.

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 l'indicazione «*trattamento coadiuvante della sindrome di Raynaud*» il CHMP ha giudicato che tutti gli studi sottoposti a sostegno di tale indicazione fossero di scarsa qualità metodologica (ad esempio non controllati, in aperto, con un basso numero di pazienti (n=20-37)). Gli studi comprendevano pazienti giovani e anziani (di età compresa tra 18 e 78 anni) con acrosindrome idiopatica. Solo uno degli studi (studio Vinckier) citava un piccolo gruppo di pazienti con patologia sistemica associata. Gli endpoint di efficacia clinica erano numerosi ed eterogenei, senza un endpoint primario di efficacia definito. Gli studi hanno analizzato principalmente i sintomi funzionali, i parametri capillaroscopici e i parametri pletismografici, la cui rilevanza clinica è stata giudicata dubbia da parte del CHMP. Apparentemente circa il 55-75 % dei pazienti avevano tratto beneficio dal trattamento, ma il CHMP ha concluso che questi risultati fossero in realtà di difficile interpretazione sotto il profilo clinico e non fossero affidabili a

causa dei limiti metodologici degli studi. L'affidabilità e la rilevanza clinica dei risultati degli studi erano pertanto discutibili e impedivano qualsiasi conclusione sull'efficacia del prodotto.

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=3) sono troppo limitati perché si possano trarre conclusioni valide; non è tuttavia da escludere che tale rischio sussista, alla luce dei miglioramenti osservati dopo l'interruzione della somministrazione di diidroergocriptina/cafeina in uno dei tre casi segnalati di fibrosi polmonare trattato con dose giornaliera raccomandata. Né è da escludere una segnalazione incompleta, perché la sostanza è in commercio da molto tempo e perché la fibrosi è già riportata come reazione negativa al farmaco nelle informazioni sul prodotto.

I dati forniti durante una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 nel 2007-2008 (EMA/H/A-31/881) riguardante, tra l'altro, la diidroergocriptina hanno rivelato l'esistenza di molti casi sospetti di fibrosi, polmonare o cardiaca o retroperitoneale, riconducibili al trattamento con diidroergocriptina per la cura della malattia di Parkinson (con un dosaggio quintuplo). A titolo di osservazione si rileva che uno dei tre casi di fibrosi succitati era stato segnalato nel 2009 (cioè dopo la conclusione della precedente procedura di deferimento), il che dimostra che le misure di attenuazione del rischio imposte all'epoca non sono sufficienti per escludere il rischio.

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

Per quanto riguarda l'ergotismo, nella banca dati della farmacovigilanza francese sono riportati numerosi casi nei quali si sospetta che la diidroergocriptina/cafeina fosse la sostanza all'origine dei sintomi associati all'ergotismo. L'assenza di tali segnalazioni citate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sollevato dubbi nel CHMP in merito alla modalità di raccolta dei dati. Visto il gran numero di segnalazioni di casi di vasocostrizione e data la struttura farmacologica di questo prodotto derivato dall'alcaloide dell'ergot, l'ergotismo non può essere escluso.

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 modifica dello status della prescrizione, la limitazione della durata del trattamento in certe condizioni, l'indicazione 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 diidroergocriptina/cafeina 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) e per il trattamento coadiuvante della sindrome di Raynaud.

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

Considerato che

- il comitato ha valutato 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 diidroergocriptina/cafeina; 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 diidroergocriptina/cafeina 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 diidroergocriptina/cafeina:
 - 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 della sindrome di Raynaud,

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 diidroergocriptina/cafeina 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 della sindrome di Raynaud;
- la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti diidroergocriptina/cafeina 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.