

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden voor het in de handel brengen of schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen, indien van toepassing, rekening houdend met de goedgekeurde indicaties voor elk product

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die dihydro-ergocryptine/cafeïne bevatten (zie bijlage I)

Op 18 januari heeft Frankrijk een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet voor de volgende geneesmiddelen die ergotderivaten bevatten: dihydro-ergocryptine/cafeïne, dihydro-ergocristine, dihydro-ergotamine, dihydro-ergotoxine en nicergoline. Na een nationale herziening van het systeem voor geneesmiddelenbewaking in 2011 werden nieuwe, spontane meldingen gedaan van ernstige gevallen van fibrose en ergotisme. Frankrijk was van mening dat dit veiligheidsprobleem niet te rechtvaardigen was door het beperkte bewijsmateriaal voor de werkzaamheid. Het CHMP werd daarom gevraagd advies uit te brengen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van ergotderivaten bevattende geneesmiddelen gehandhaafd, gewijzigd, geschorst dan wel ingetrokken dient te worden voor de onderstaande indicaties:

- Symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen bij ouderen (met uitzondering van de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie)
- Adjuvante behandeling van claudicatio intermittens bij symptomatische perifere arteriële occlusieve aandoeningen (PAOD stadium II)
- Adjuvante behandeling van het syndroom van Raynaud
- Adjuvante behandeling van verminderde gezichtsscherpte en gezichtsveldstoornissen, vermoedelijk van vasculaire oorsprong
- Acute retinopathieën van vasculaire oorsprong
- Profylaxe van migraine
- Orthostatistische hypotensie
- Symptomatische behandeling van veno-lymfatische insufficiëntie

Dihydro-ergocryptine is een ergotalkaloïd met een agonistische werking op de D2-dopaminerge receptoren en een partiële agonistische werking op de D1-receptoren. Bij ratten activeert dihydro-ergocryptine de antioxidante enzymsystemen, die bij het ouder worden een fysiologische verandering ondergaan. Het is beschikbaar in combinatie met cafeïne dat de resorptie van dit ergotalkaloïd in het spijsverteringskanaal verbetert.

Deze verwijzingsprocedure betreft de volgende van de goedgekeurde indicaties van de dihydro-ergocryptine bevattende geneesmiddelen die in ten minste een lidstaat zijn goedgekeurd (de specifieke verwoording van de indicatie kan van product tot product variëren):

- Symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen bij ouderen (met uitzondering van de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie)
- Adjuvante behandeling van het syndroom van Raynaud

Dihydro-ergocryptine maakt deel uit van de klasse ergotderivaten bevattende geneesmiddelen die beoordeeld wordt in deze procedure, maar het is sinds 1979 alleen in Frankrijk goedgekeurd voor de bovengenoemde indicaties en alleen in combinatie met cafeïne. Producten die alleen dihydro-ergocryptine bevatten zijn in andere EU-lidstaten goedgekeurd, maar in indicaties die niet binnen het bereik van deze verwijzingsprocedure liggen (bijvoorbeeld ziekte van Parkinson). Zij werden niet betrokken bij deze procedure.

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen hebben alle beschikbare gegevens uit klinisch en observationeel onderzoek verstrekt, met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen na de verlening van de eerste handelsvergunning. De vergunninghouders overlegden ook hun eigen overzichten en kritische samenvattingen van alle spontane meldingen van fibrotische reacties (cardiaal met of zonder pulmonale hypertensie, pulmonaal, pleuraal, peritoneaal, retroperitoneaal, enz.) en ergotisme van hun ergotderivaten bevattende geneesmiddelen. Overzichten van alle andere beschikbare gegevens (zoals literatuurgegevens, preklinische en andere klinische gegevens met inbegrip van epidemiologisch onderzoek) die relevant waren voor de beoordeling van het fibroserisico, werden waar mogelijk verstrekt.

Het CHMP heeft alle beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van dihydro-ergocryptine/cafeïne bestudeerd.

Klinische werkzaamheid

Voor de indicatie “symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen bij ouderen (met uitzondering van de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie)” verstrekten de vergunninghouders in totaal zes publicaties (uit 1983 tot 1998) met een onderzoeksopzet van voldoende kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd) ter ondersteuning van de werkzaamheid, plus een onderzoek naar vasculaire cognitieve stoornissen, dat verder niet besproken werd. In vier onderzoeken werd het aantal patiënten voldoende bevonden (146, 203, 155 en 324 patiënten), in twee onderzoeken waren de aantallen te klein (50 en 49 patiënten). De onderzoeksduur was kort (2 of 3 maanden), gezien de goedgekeurde chronische indicatie. De patiënten in de meeste van deze onderzoeken presenteerden zich met zeer verschillende symptomen, en er werd geen gestandaardiseerde diagnose gehanteerd. In twee onderzoeken hadden de patiënten een klinische diagnose van licht organisch hersensyndroom (stadium 2-3 op de Global Deterioration Scale) en een vroeg stadium van seniele cerebrale achteruitgang zonder dementie of ernstige afhankelijkheid van de omgeving op grond van de DSM-III-criteria (Babeau-onderzoek). Deze laatste diagnose komt niet meer voor in de DSM-IV-TR. De resultaten waren heterogeen en er was geen consistentie tussen de verschillende onderzoeken. In het algemeen was het CHMP van mening dat het niet mogelijk was om conclusies te trekken over de werkzaamheid en dat onderbouwing van een indicatie met een gestandaardiseerde diagnose niet mogelijk was wegens de methodologische tekortkomingen en de afwezigheid van een primair werkzaamheidseindpunt.

In december 2012 werd op verzoek van het CHMP een wetenschappelijke adviesgroep bijeengeroepen waarin de deskundigen bespraken of, op grond van hun klinische ervaring, deze stof een rol kan spelen bij de symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen bij ouderen (met uitzondering van de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie). De groep onderstreepte dat de geclaimde indicatie in de klinische praktijk niet meer gebruikt wordt en dat er vanuit klinisch oogpunt nu geen therapeutische noodzaak is voor gebruik van dit middel bij de behandeling van cognitieve en neurosensorische stoornissen bij ouderen.

Voor de indicatie “adjuvante behandeling van het syndroom van Raynaud” werden alle onderzoeken die als onderbouwing van deze indicatie waren verstrekt door het CHMP beschouwd als kwalitatief onvoldoende (d.w.z. ongecontroleerd, open onderzoeksopzet met een te klein aantal patiënten (n=20-37)). Deze onderzoeken omvatten jonge en oude patiënten (18 tot 78 jaar oud) met idiopathisch acrosyndroom. Slechts een onderzoek (Vinckier) noemde een kleine groep patiënten met een gerelateerde systemische aandoening. De eindpunten voor klinische werkzaamheid waren talrijk en heterogeen, zonder duidelijk omschreven werkzaamheidseindpunt. De onderzoeken beoordeelden vooral functionele symptomen, capillaroscopische en plethysmografische parameters waarvan de klinische relevantie door het CHMP als aanvechtbaar werden beschouwd. Bij ongeveer 55-75% van de

patiënten was er mogelijk een behandelvoordeel, maar het CHMP besloot dat deze resultaten uit klinisch oogpunt moeilijk te interpreteren zijn en niet betrouwbaar zijn wegens de methodologische beperkingen van de onderzoeken. De betrouwbaarheid en de klinische relevantie van de onderzoeksresultaten waren daarom twijfelachtig en het is daarom niet mogelijk om conclusies te trekken over de werkzaamheid van het middel.

Klinische veiligheid

Het is bekend dat ergotderivaten fibrose kunnen veroorzaken, en vooral hartklepfibrose. Het verband tussen fibrose en de activering door ergotderivaten van de serotonerge receptoren, in het bijzonder de 5-HT_{2B}-receptoren, is in de literatuur uitgebreid beschreven. Agonisme van de 5-HT_{2B}-receptoren induceert een proliferatieve respons en mitogeniteit van de cellen waarop deze receptoren tot expressie komen, en leidt tot fibrogenese. De wisselende affiniteit van de verschillende ergotderivaten voor de serotonerge receptoren en de gebruikte therapeutische doses kunnen een verklaring vormen voor de waargenomen verschillen in de meldingen van fibrotische reacties. Farmacologisch gezien is het aannemelijk dat ergotderivaten met agonistische activiteit op de 5-HT_{2B}-receptoren "serotonergische" klepaandoeningen veroorzaken die lijken op de afwijkingen die optreden bij carcinoïde tumoren of fibrotische laesies in andere weefsels, maar men mag niet vergeten dat sommige ergotderivaten geen 5-HT_{2B}-receptoragonisten zijn. Het mag dus niet worden uitgesloten dat er ook andere mechanismen kunnen zijn die tot fibrose leiden en dit wijst op een causaal verband tussen fibrose en agonisme voor de 5-HT_{2A}- en 5-HT_{1B}-receptoren en ook op een logisch effect op de serotoninetransporter.

De gegevens over de gemelde fibrosegevallen (n=3) zijn te beperkt om duidelijke conclusies te trekken, maar het risico kan niet worden uitgesloten gezien de verbetering die waargenomen werd toen bij een van de drie gemelde patiënten met longfibrose bij de aanbevolen dagelijkse dosering de behandeling met dihydro-ergocryptine/cafeïne werd gestaakt. Het is mogelijk dat er onderrapportage plaatsvindt, omdat het middel al lange tijd op de markt is en omdat fibrose reeds in de productinformatie genoemd wordt als bijwerking.

Uit gegevens die verstrekt werden tijdens een verwijzing krachtens artikel 31 in 2007-2008 (EMA/H/A-31/881) betreffende onder andere dihydro-ergocryptine bleek dat van verschillende fibrosegevallen (pulmonaal, cardiaal of retroperitoneaal) vermoed werd dat er een verband bestond met het gebruik van dihydro-ergocryptine voor de ziekte van Parkinson (in doses die vijfmaal hoger waren). N.B. Een van de bovengenoemde drie fibrosegevallen was gerapporteerd in 2009 (dus na afloop van de vorige verwijzing), waaruit blijkt dat de risicobeperkende maatregelen die destijds opgelegd waren, niet voldoende waren om het risico uit te sluiten.

Op grond van deze gegevens en de farmacologische aannemelijkheid is het CHMP van mening dat er een verband bestaat tussen dihydro-ergocryptine en fibrotische reacties. Belangrijke aandachtspunten zijn verder de ernst van deze bijwerking, de mogelijk dodelijke afloop en het verhoogde risico voor een patiënt om een fibrotische aandoening te krijgen bij langdurig gebruik overeenkomstig de goedgekeurde indicaties.

Met betrekking tot ergotisme zijn er verschillende meldingen in de Franse databank voor geneesmiddelenbewaking waarbij dihydro-ergocryptine/cafeïne genoemd wordt als vermoede oorzaak voor de symptomen van ergotisme. De afwezigheid van dergelijke meldingen, zoals geclaimd door de vergunninghouder, riep bij het CHMP vragen op met betrekking tot de manier waarop de gegevens verzameld waren. Gezien de diverse gemelde gevallen van vasoconstrictie en de farmacologische structuur van dit ergotalkaloïd derivaat, kan ergotisme niet worden uitgesloten.

Het CHMP heeft de voorstellen van de vergunninghouder voor risicobeperkende maatregelen in overweging genomen. De voorgestelde maatregelen betroffen onder andere wijziging van instructies

voor het voorschrijven, verkorting van de behandelduur voor sommige aandoeningen, contra-indicering bij patiënten met pre-existente fibrose of in combinatie met andere geneesmiddelen, het verspreiden van een DHPC (kennisgeving aan artsen) over de risico's, een checklist voor voorschrijvende artsen en een farmacologisch in vitro-onderzoek naar de affiniteit van het middel voor de 5-HT-receptorensubklasse. Hoewel een aantal van de voorgestelde maatregelen kunnen helpen bij het opsporen van patiënten met pre-existente fibrose, relevante geneesmiddelcombinaties en verhoogd risico, was het Comité van mening dat deze niet voldoende zijn om te voorkomen dat een aantal patiënten fibrose en ergotisme krijgt tijdens de behandeling.

In het algemeen was het CHMP van mening dat er geen situaties zijn die de blootstelling van een patiënt aan het risico van fibrose en ergotisme kunnen rechtvaardigen, gezien de zeer beperkte gegevens over de werkzaamheid.

Baten-risicoverhouding

Het Comité besloot ingevolge artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG dat de baten-risicoverhouding van dihydro-ergocryptine/cafeïne bevattende producten niet gunstig is voor symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen bij ouderen (met uitzondering van de ziekte van Alzheimer en ander vormen van dementie) en voor adjuvante behandeling van het syndroom van Raynaud.

Redenen voor de wijziging /schorsing van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat,

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG heeft bestudeerd voor geneesmiddelen die ergotderivaten bevatten in de betreffende indicaties;
- het Comité alle door de vergunninghouders verstrekte gegevens en de adviezen van de wetenschappelijke adviesgroep heeft bestudeerd;
- het Comité van mening was dat een mogelijk causaal verband tussen fibrotische reacties of ergotisme en dihydro-ergocryptine/cafeïne niet kan worden uitgesloten, dat de beschikbare gegevens juist wijzen op een dergelijk causaal verband en dat speciale aandacht werd gevraagd voor de ernst van deze bijwerkingen en hun mogelijke fatale afloop;
- het Comité van mening was dat de bewijzen voor klinisch significante werkzaamheid van dihydro-ergocryptine/cafeïne in de indicaties die in de huidige procedure beoordeeld werden, zeer beperkt zijn en daarom de risico's van de bovengenoemde bijwerkingen groter achtte dan de mogelijke baten voor de patiënten;
- besloot het Comité dat de baten-risicoverhouding van dihydro-ergocryptine/cafeïne bevattende producten:
 - niet gunstig is voor de symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen bij ouderen (met uitzondering van de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie);
 - niet gunstig is voor de adjuvante behandeling van het syndroom van Raynaud.

Daarom adviseert het CHMP overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG:

- de wijziging van de voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen van de in bijlage I genoemde dihydro-ergocryptine/cafeïne bevattende geneesmiddelen door het verwijderen

van onderstaande indicaties uit de productinformatie (de specifieke bewoording kan per product en per land verschillen) en van alle relevante verwijzingen naar deze indicaties in de productinformatie als er voor de vergunning andere therapeutische indicaties goedgekeurd zijn:

- symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen bij ouderen (met uitzondering van de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie);
- adjuvante behandeling van het syndroom van Raynaud;
- de schorsing van de handelsvergunning voor de in bijlage I genoemde dihydro-ergocryptine/cafeïne bevattende geneesmiddelen indien er geen andere indicaties zijn goedgekeurd bij het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen. Voor opheffing van de schorsing moeten de vergunninghouders een specifieke patiëntenpopulatie aanwijzen voor wie de baten van het middel opwegen tegen het geconstateerde risico.