

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen of schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen, voor zover van toepassing, afhankelijk van de goedgekeurde indicaties voor elk middel

Wetenschappelijke conclusies

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

Op 18 januari 2012 heeft Frankrijk een verwijzingsprocedure in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor de volgende geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten: dihydro-ergocryptine/cafeïne, dihydro-ergocristine, dihydro-ergotamine, dihydro-ergotoxine en nicergoline. Na een in 2011 uitgevoerd nationaal geneesmiddelenbewakingsonderzoek werden in nieuwe spontane meldingen verband houdend met enkele van deze middelen ernstige gevallen van fibrose en ergotisme geïdentificeerd en was Frankrijk van oordeel dat het beperkte bewijsmateriaal van de werkzaamheid niet opwoog tegen dit veiligheidsrisico. Het CHMP werd daarom verzocht advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten, moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken voor de hieronder genoemde indicaties:

- symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen);
- aanvullende behandeling van claudicatio intermittens in symptomatische perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, fase II);
- aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud;
- aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong;
- acute retinopathieën van vasculaire oorsprong;
- profylaxe van migraine;
- orthostatische hypotensie;
- symptomatische behandeling van lymfaticovenueuze insufficiëntie.

Dihydro-ergotoxinemesilaat is een moederkorenalkaloïde, ook bekend als codergocrinemesilaat en ergoloïdemesilaat, dat bestaat uit gelijke delen mesilaat van dihydro-ergocornine, dihydro-ergocristine en dihydro-ergocryptine. Het primaire werkingsmechanisme van dihydro-ergotoxine en andere ergoloïden is tot op heden onduidelijk. De stof werkt als agonist op dopaminerge en serotonerge receptoren en als antagonist voor alfa-adrenoreceptoren. Dihydro-ergotoxine moduleert het niveau van synaptische neurotransmitters en verhoogt de bloedstroom naar de hersenen; in het verleden dacht men dat het laatstgenoemde mechanisme het primaire werkingsmechanisme was dat zorgt voor de klinische effecten van dihydro-ergotoxine.

Van de goedgekeurde indicaties van de geneesmiddelen die dihydro-ergotoxine bevatten, vallen de volgende middelen binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure en zijn in minstens één lidstaat goedgekeurd (de specifieke formulering van de indicatie kan van middel tot middel verschillen):

- symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen);
- aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud;

- aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong;
- profylaxe van migraine;
- symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie.

Dementie en met dementie samenhangende indicaties alsook de acute behandeling van migraine vallen buiten het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure.

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen overlegden alle beschikbare werkzaamheidsgegevens van klinische proeven en observationele onderzoeken, met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend. De vergunninghouders overlegden ook hun eigen overzichten en kritische samenvattingen van alle spontane meldingen van fibrotische reacties (cardiale met of zonder pulmonale arteriële hypertensie, pulmonale, pleurale, peritoneale, retroperitoneale, enz.) en ergotisme bij gebruik van hun geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten. Voor zover mogelijk werd een overzicht gegeven van alle andere beschikbare gegevens (d.w.z. gegevens uit de literatuur, preklinische gegevens en andere klinische gegevens, met inbegrip van gegevens van epidemiologische onderzoeken) die relevant waren om het risico op fibrose te beoordelen.

Het CHMP heeft het geheel aan beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van dihydro-ergotoxine bestudeerd.

Klinische werkzaamheid

Wat betreft de werkzaamheid voor de indicatie "*symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen)*" presenteerde de vergunninghouder gegevens op deelgebieden van de cognitieve functiestoornissen: cerebrovasculaire stoornissen met arteriosclerose, cerebrovasculaire insufficiëntie en beroerte, en ander oorzaken met ouderdoms-/seniele stoornissen, primaire of niet anders omschreven stoornissen, en organisch hersensyndroom. De vergunninghouder diende een aantal documenten in met klinische onderzoeken naar de werkzaamheid, twee beoordelingen (The Medical Letter, 1974, Mc Donald, 1979) en één Cochrane-overzicht (2009). Het Cochrane-overzicht is niet relevant voor de beoordeling aangezien het gericht is op dementie en symptomen die overeenkomen met dementie.

De publicaties over klinische gegevens zijn oud (van 1971 tot 1995). Het grootste gedeelte van de documenten is niet relevant (niet ingediende publicaties, open-label onderzoeken, niet placebogecontroleerde onderzoeken en/of onderzoeken met intraveneus gebruik van dihydro-ergotoxinemesilaat).

Tijdens de beoordeling heeft de vergunninghouder voorgesteld de indicatie te beperken tot 'symptomatische behandeling van chronische cognitieve stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen)'. In enkele van de 19 klinische onderzoeken die deze beperkte indicatie mogelijk ondersteunen en waarbij heterogene populaties betrokken waren, bleek dihydro-ergotoxine geen significant effect te hebben. In andere trad slechts een significante

verbetering op van bepaalde punten van de schaal ter beoordeling van de werkzaamheid. Kwesties zoals een hoog aantal vroegtijdige beëindigingen, onduidelijke of subjectieve beoordelingscriteria en een klein aantal patiënten staan een conclusie over de werkzaamheid op basis van deze gegevens ook in de weg.

Diagnose en bepaling van de oorsprong van cognitieve stoornissen zijn lastige taken voor de moderne geneeskunde. Het is moeilijk om met de huidige patiëntbeoordelingsinstrumenten onderscheid te maken tussen lichte of matige cognitieve stoornissen en vroege stadia van Alzheimer of andere dementievormen. In dergelijke gevallen kan toediening van dihydro-ergotoxine de toediening van een passende behandeling voor dementie vertragen.

Het CHMP merkte op dat in onderzoeken bij patiënten diverse symptomen voor een vermoedelijke diagnose optraden, het effect voornamelijk gebaseerd was op subjectieve scores, de waargenomen symptomen zeer heterogeen waren, de resultaten van de onderzoeken onderling niet consistent waren en de langetermijngegevens niet wezen op een positief effect van dihydro-ergotoxine ten opzichte van placebo. Het CHMP was dan ook van oordeel dat er geen conclusie kon worden getrokken over de werkzaamheid van dihydro-ergotoxine als “adjuvante symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen)” of voor een andere indicatie.

In december 2012 werd bovendien op verzoek van het CHMP een bijeenkomst van een wetenschappelijke adviesgroep belegd, waarin de deskundigen op basis van hun klinische ervaring bespraken of deze stof een rol speelt in de symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen). De groep haalde naar voren dat de geclaimde indicatie in de klinische praktijk niet meer wordt gebruikt en dat er vanuit klinisch gezichtspunt momenteel geen bewijs is dat er in de behandeling van cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen een therapeutische behoefte aan deze werkzame stof is.

Voor de indicatie *“aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud”* merkte het CHMP op dat de door de vergunninghouder geclaimde indicatie perifere vasculaire ziekte is en dat de aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud voor dihydro-ergotoxine als onderdeel van deze algemenere indicatie (d.w.z. “perifere vasculaire ziekte”) in sommige lidstaten goedgekeurd is. In de overgelegde onderzoeken werd orale dihydro-ergotoxine echter beoordeeld voor de behandeling van zeer heterogene aderaandoeningen: perifere en cerebrovasculaire insufficiëntie, chronisch variceus eczeem, ulcus cruris, variceuze aders, veneuze insufficiëntie, cerebrovasculaire laesies, tromboflebitis van de oppervlakkige aders en posttrombotisch syndroom. Deze onderzoeken waren van slechte methodologische kwaliteit: ze hadden een ongecontroleerde, open opzet zonder goed omschreven primair werkzaamheidseindpunt. Het CHMP kon daarom op basis van deze onderzoeksresultaten geen wetenschappelijke conclusies trekken over het voordeel van dihydro-ergotoxine in perifere vasculaire ziekte en vervolgens konden ook geen conclusies worden getrokken voor de aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud.

Voor de indicatie “*aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong*” zijn zeven klinische onderzoeken overgelegd. Al deze oude onderzoeken bevatten methodologische fouten. Vijf onderzoeken hadden een ongecontroleerde, open opzet, zonder goed omschreven primair werkzaamheidsdoelstelling, en ze werden uitgevoerd bij patiënten met heterogene oculaire aandoeningen. De twee door de vergunninghouder beschreven vergelijkende onderzoeken (Orma, 1958 en Vannas, 1958) waren van slechte methodologische kwaliteit; bovendien is er geen informatie beschikbaar over de precieze opzet of randomisering in de verschillende onderzochte groepen. Daarnaast was bij beide onderzoeken een klein aantal patiënten betrokken (n=48 en n=62) en betrof het kortdurende onderzoeken (respectievelijk 1-5 maanden en 8 maanden), wat ongeschikt wordt geacht om de uitkomst van langzaam vorderende ziekten te beoordelen. Op basis van alle ingediende documentatie concludeerde het CHMP dat de onderzoeken significante methodologische tekortkomingen bevatten die een conclusie over de werkzaamheid van het middel in de weg staan.

Voor de indicatie “*profylaxe van migraine*” wordt in twee publicaties een dubbelblind, actief, niet placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van dihydro-ergocryptine (dihydro-ergotoxine bestaat voor een derde uit dihydro-ergocryptine) ten opzichte van propranolol en flunarizine. Ondanks het feit dat propranolol en flunarizine worden erkend in de profylaxe van migraine, kunnen door het ontbreken van een placebogroep geen conclusies worden getrokken over de werkzaamheid van dihydro-ergotoxine in de profylaxe van migraine.

In december 2012 werd bovendien op verzoek van het CHMP een bijeenkomst van een wetenschappelijke adviesgroep belegd, waarin de deskundigen op basis van hun klinische ervaring bespraken of deze stof een rol speelt in de profylaxe van migraine. Op basis van de klinische ervaring was de groep van oordeel dat er geen speciale populatie bestaat die baat zou kunnen hebben bij behandeling met deze werkzame stof in de profylaxe van migraine. De groep was dan ook van oordeel dat er geen duidelijk omschreven populatie is die niet bevredigend reageert op de standaardbehandeling voor de profylaxe van migraine en waarbij er een therapeutische behoefte is aan deze stof als alternatieve behandeling/laatste behandelingsoptie.

Er werden geen gegevens ingediend ter ondersteuning van de indicatie “*symptomatische behandeling van lymfaticovenueuze insufficiëntie*” en het CHMP kon derhalve geen conclusie trekken over de werkzaamheid.

Klinische veiligheid

Erkend wordt dat de meeste moederkorenderivaten fibrose kunnen veroorzaken, in het bijzonder hartklepfibrose. Het verband tussen fibrose en activering van serotonerge receptoren, in het bijzonder 5-HT_{2B}-receptoren, door moederkorenderivaten is in de literatuur uitgebreid beschreven. Agonisme voor 5-HT_{2B}-receptoren veroorzaakt een proliferatiereactie en mitogeniciteit van de cellen die deze receptor uitdrukken, wat leidt tot fibrogenesis. Over het algemeen kan de verschillende affiniteit voor serotonerge receptoren bij de verschillende moederkorenderivaten en de gebruikte therapeutische doses de waargenomen verschillen in de kennisgevingspercentages voor fibrotische reacties verklaren. Zelfs als het farmacologisch zeer aannemelijk is dat moederkorenderivaten die als 5-HT_{2B}-

receptoragonisten werken, “serotonerge” klepaandoeningen kunnen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met de aandoeningen veroorzaakt door carcinoïdtumoren of fibrotische laesies van andere weefsels, mag niet worden vergeten dat sommige moederkorenderivaten geen 5-HT_{2B}-receptoragonisten zijn. Andere mechanismen die fibrose veroorzaken, kunnen dus niet worden uitgesloten, wat wijst op een oorzakelijk verband tussen fibrose en agonisme van 5-HT_{2A}- en 5-HT_{1B}-receptoren en ook op een aannemelijk effect op serotoninetransporter.

De gegevens over de gemelde gevallen van fibrose (n=9) zijn te beperkt om duidelijke conclusies te kunnen trekken, maar het risico dat dihydro-ergotoxine fibrotische reacties veroorzaakt die gelokaliseerd zijn in het retroperitoneale, pulmonale en cardiale gebied, kan niet worden uitgesloten, met name door het ontbreken van enige andere etiologie voor een aantal van de beoordeelde gevallen en het werkingsmechanisme van moederkorenderivaten. Tijdens het in 2011 uitgevoerde Franse geneesmiddelenbewakingsonderzoek bleek uit drie van de negen gevallen bovendien dat de risicobeperkende maatregelen die momenteel van kracht zijn, onvoldoende zijn om het risico op fibrotische reacties te voorkomen.

Bovendien bestaat dihydro-ergotoxine uit dihydro-ergocryptine en dihydro-ergocristine, stoffen die geacht worden verband te houden met de inductie van fibrotische reacties.

Op basis van deze gegevens en van de farmacologische aannemelijkheid wordt dihydro-ergotoxine geacht verband te houden met fibrotische reacties. Bovendien moeten de ernst van dergelijke bijwerkingen, de mogelijke fatale uitkomst ervan en het verhoogde risico op een fibrotische aandoening bij langdurig gebruik volgens de goedgekeurde indicaties worden onderstreept.

Er waren geen meldingen van ergotisme maar het CHMP plaatste vraagtekens bij de wijze waarop de gegevens werden verzameld (d.w.z. niet-uitputtend en dus onduidelijk). Meer in het bijzonder verklaarde het CHMP dat naast “ergotisme” ook andere voorkeurstermen betrekking hebben op symptomen van ergotisme (d.w.z. paresthesie, kriebelingen, tintelingen, intestinale/cerebrovasculaire/perifere/tong-ischemie, angina pectoris, coronariopathie, thoracale pijn, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, gewaarwording van koude, trombose, beroerte, gangreen, necrose, vasoconstrictie/vasospasme, cyanose, myalgie, spierkrampen, pijn in vingers en tenen, vertigo, hypo-esthesie, gevoelloosheid, hoofdpijn, verwarring, hallucinaties). Bovendien werden ernstige gevallen van perifere vasoconstrictieve symptomen beschreven in de literatuur.

Het CHMP beoordeelde de voorstellen van de vergunninghouders voor risicobeperkende maatregelen. Deze maatregelen omvatten aanpassing van de voorschrijfsstatus, beperking van de behandelingsduur in bepaalde gevallen, contra-indicatie voor het middel bij patiënten met reeds bestaande fibrose of in combinatie met andere geneesmiddelen, het uitbrengen van een brief aan behandelaars en apothekers (DHPC) waarin de risico's worden benadrukt, een checklist voor voorschrijvers en een farmacologisch in-vitro-onderzoek naar de affiniteit van de 5-HT-receptorsubklasse voor het middel. Hoewel een aantal van de voorgestelde maatregelen kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met reeds bestaande fibrose, relevante gelijktijdige medicatie en een verhoogd risico, wees het CHMP erop dat deze onvoldoende zijn om te voorkomen dat sommige patiënten tijdens de behandeling fibrose of ergotisme ontwikkelen.

In het algemeen was het CHMP van oordeel dat, gezien de zeer beperkte gegevens over de werkzaamheid, geen enkele situatie kan rechtvaardigen dat een patiënt wordt blootgesteld aan een risico op fibrose en ergotisme.

Baten-risicoverhouding

Het CHMP concludeerde dat uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die dihydro-ergotoxine bevatten niet gunstig is voor symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen), voor aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud, voor aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong, voor profylaxe van migraine en voor de symptomatische behandeling van lymfaticovenueuze insufficiëntie.

Heronderzoeksprocedure

Nadat het advies van het CHMP tijdens de CHMP-bijeenkomst van juni 2013 was aangenomen, werd een verzoek tot heronderzoek ontvangen van een van de vergunninghouders die bij de procedure betrokken waren. Het heronderzoek was gericht op de herbeoordeling van de baten-risicoverhouding van dihydro-ergotoxine in de door de vergunninghouder voorgestelde beperkte indicatie *“symptomatische behandeling van cognitieve stoornissen in ouderen, uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en dementie”*.

Het CHMP beoordeelde alle beschikbare gegevens ter ondersteuning van het voordeel en de veiligheid van dihydro-ergotoxine en heeft bovenstaande, door de vergunninghouder voorgestelde beperkte indicatie in aanmerking genomen.

Het CHMP benadrukte dat *“cognitieve stoornissen in ouderen uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen”* niet wordt beschouwd als algemeen aanvaarde definitie van een pathologische aandoening waarbij behandeling baat heeft.

Het CHMP herhaalde dat de gepresenteerde onderzoeken ter ondersteuning van de werkzaamheid van dihydro-ergotoxine in de jaren zeventig en tachtig werden gepubliceerd, wat mogelijk een vertekening van de publicatie met zich meebrengt, en verschillende beperkingen vertonen. De heterogeniteit van de overgelegde onderzoeken is in feite van zodanige aard dat er geen duidelijke conclusies kunnen worden getrokken. Het CHMP was van oordeel dat deze onderzoeken geen solide bewijs bieden ter ondersteuning van de werkzaamheid van dihydro-ergotoxine in de voorgestelde doelpopulatie. Verder is het feit dat deze onderzoeken vele jaren geleden werden uitgevoerd een reden voor bezorgdheid over de methodologische kwaliteit, gelet op de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van klinische onderzoeksmethoden en de in de loop van de tijd gewijzigde definitie van dementie/pre-dementie. Het blijft dus onzeker of de onderzochte populatie in de geselecteerde klinische onderzoeken representatief is voor de voorgestelde indicatie. De bezorgdheid over de heterogeniteit van de onderzochte populatie is dan ook niet weggelaten. Verder werden in de onderzoeken waarin positieve resultaten werden gemeld, verbeteringen geclaimd in verschillende parameters in schalen die bedoeld waren om belangrijke aspecten van verminderde cognitie vast te leggen. Het grootste deel van de gehanteerde schalen was eerder gebaseerd op een subjectieve beoordeling dan op formele tests. De uitkomst in de

verschillende componenten die deel uitmaakten van deze beoordelingsinstrumenten variëren per onderzoek aanzienlijk en er kunnen geen algemene conclusies worden getrokken over de omvang van de mogelijke effecten of de klinische relevantie.

Gelet op het bovenstaande was het CHMP van oordeel dat aan de hand van de overgelegde onderzoeken niet kon worden aangetoond dat dihydro-ergotoxine een klinisch relevant effect heeft op patiënten met cognitieve stoornissen.

Het CHMP merkte op dat de door de vergunninghouder gemelde incidentie van bijwerkingen (d.w.z. retroperitoneale fibrose, longfibrose, cardiale valvulopathie, ergotisme) bij het gebruik van dihydro-ergotoxine laag is. Het CHMP merkte echter ook op dat de vergunninghouder alleen informatie had overgelegd voor hun product (Hydergine) en dat de kans op onderrapportage groot is. Het CHMP was van oordeel dat, hoewel het risico op fibrotische reacties en ergotisme geassocieerd met dihydro-ergotoxine klein is, dit risico wel is vastgesteld en dat het ernstige bijwerkingen met een mogelijke fatale uitkomst betreft.

Het CHMP heeft nota genomen van de door de vergunninghouder voorgestelde risicobeperkende maatregelen. Het CHMP herhaalde zijn oordeel dat de door de vergunninghouder voorgestelde risicobeperkende maatregelen het risico op fibrotische reacties en ergotisme niet doeltreffend verminderen. Fibrotische reacties zijn in verband gebracht met chronisch gebruik van moederkorenderivaten en hoewel het meldingspercentage voor dihydro-ergotoxine laag is, is het risico te ernstig om het te negeren, vooral wanneer in aanmerking genomen wordt dat het middel mogelijk voor langdurige behandeling bij een brede patiëntenpopulatie wordt gebruikt.

Bovendien belegde het CHMP nogmaals een bijeenkomst van de wetenschappelijke adviesgroep (SAG) die plaatsvond op 16 oktober 2013. De SAG kwam unaniem overeen dat er geen duidelijke klinische entiteit bestaat voor cognitieve stoornissen geen dementie (CIND), dat de diagnostische criteria en definities in de loop van de tijd zijn veranderd en dat deze formulering niet overeenkomt met een momenteel klinisch omschreven groep. De SAG was voorts van oordeel dat het door de vergunninghouder overgelegde bewijs van slechte kwaliteit was. Volgens de SAG wordt niet vooraf uitgesloten dat het geneesmiddel werkzaam is in een subgroep bestaande uit goed omschreven patiënten volgens huidige criteria, maar dit kan niet worden vastgesteld op basis van de verstrekte informatie, die betrekking heeft op een hoogst heterogene patiëntenpopulatie en hoogst heterogene parameters met betrekking tot de onderzoeksresultaten. In het algemeen moet worden aangetoond dat gebruik van een geneesmiddel dat is onderzocht in de prodromale stadia van dementie leidt tot een verbetering van de cognitieve functie en daarnaast een vertraging van de progressie naar dementie. Over het geheel was de SAG het oneens met door de vergunninghouder voorgestelde indicatie en de definities van de doelpopulatie.

Gelet op het bovenstaande was het CHMP van oordeel dat er sprake is van een risico op zeldzame maar ernstige fibrotische reacties en ergotisme geassocieerd met de behandeling met dihydro-ergotoxine. Het CHMP is van oordeel dat het bewijsmateriaal voor de klinisch significante werkzaamheid van dihydro-ergotoxine in de voorgestelde indicatie "*symptomatische behandeling van cognitieve stoornissen in ouderen, uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en dementie*" zeer beperkt is; Het aangetoonde voordeel voor patiënten in de voorgestelde indicatie weegt dus niet op tegen de bovengenoemde vastgestelde risico's. Het CHMP was van oordeel dat de voorgestelde risicobeperkende

maatregelen het risico voor de twee naar voren gehaalde reacties (fibrose en ergotisme) in de door de vergunninghouder voorgestelde brede indicatie niet doeltreffend verminderen. Het CHMP concludeerde dat de baten-risicoverhouding van middelen die dihydro-ergotoxine bevatten niet positief is voor *“symptomatische behandeling van cognitieve stoornissen in ouderen, uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en dementie”*.

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

Overwegende dat

- het CHMP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten, in de betreffende indicaties heeft beoordeeld;
- het CHMP het geheel van gegevens en redenen heeft bestudeerd dat door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen werd ingediend, alsmede de conclusies van de wetenschappelijke adviesgroepen;
- het CHMP oordeelde dat een potentieel causaal verband tussen fibrotische reacties of ergotisme en dihydro-ergotoxine niet kan worden uitgesloten; de beschikbare gegevens wijzen feitelijk op een dergelijk causaal verband; de ernst van deze bijwerkingen en hun mogelijk fatale uitkomst wordt onderstreept;
- het CHMP van oordeel is dat het bewijsmateriaal voor de klinisch significante werkzaamheid van dihydro-ergotoxine in de momenteel beoordeelde indicaties alsook in de door de vergunninghouder voorgestelde indicatie in het heronderzoek zeer beperkt is, en dat daarom het hierboven geïdentificeerde risico voor patiënten in deze indicaties groter is dan het potentiële voordeel;
- het CHMP het advies handhaafde dat de baten-risicoverhouding van middelen die dihydro-ergotoxine bevatten:
 - niet gunstig is voor symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen) en in de laatstgenoemde voorgestelde indicatie *‘symptomatische behandeling van cognitieve stoornissen in ouderen, uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en dementie’*;
 - niet gunstig is voor aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud;
 - niet gunstig is voor aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong;
 - niet gunstig is voor profylaxe van migraine;
 - niet gunstig is voor symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie,

handhaaft het CHMP daarom zijn advies van 27 juni 2013 en beveelt dan ook, in overeenstemming met artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG, het volgende aan:

- de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die dihydro-ergotoxine bevatten die in bijlage I worden genoemd, en de schrapping van de onderstaande indicaties uit de productinformatie (de specifieke formulering van de indicatie kan per middel en per land verschillen), alsmede van elke relevante verwijzing naar deze indicaties, indien er andere therapeutische indicaties zijn die zijn goedgekeurd als onderdeel van de daarvoor verleende vergunning voor het in de handel brengen:
 - symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen);
 - aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud;
 - aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong;
 - profylaxe van migraine;
 - symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie;
- de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die dihydro-ergotoxine bevatten die in bijlage I worden genoemd, indien geen andere indicaties zijn goedgekeurd als onderdeel van de daarvoor verleende vergunning voor het in de handel brengen; om de schorsing op te heffen, moeten de vergunninghouders een specifieke patiëntenpopulatie identificeren waarvoor de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel positief is.