

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado ou para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado, conforme aplicável, tomando em consideração as indicações aprovadas para cada medicamento

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo di-hidroergocriptina / cafeína (ver Anexo I)

Em 18 de janeiro de 2012, a França desencadeou um procedimento previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos contendo os seguintes derivados de ergot: di-hidroergocriptina/cafeína, di-hidroergocristina, di-hidroergotamina, di-hidroergotoxina e nicergolina. Na sequência de uma revisão nacional de farmacovigilância realizada em 2011, novas notificações espontâneas relativas a alguns desses medicamentos identificaram casos graves de fibrose e ergotismo, tendo a França considerado que esta preocupação de segurança não era compensada pelas evidências limitadas de eficácia. Por conseguinte, foi solicitado ao CHMP que desse o seu parecer quanto à manutenção, alteração, suspensão ou retirada das Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos contendo derivados de ergot em relação às indicações referidas abaixo:

- Tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)
- Tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estágio II)
- Tratamento auxiliar da doença de Raynaud
- Tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular
- Retinopatias agudas de origem vascular
- Profilaxia da enxaqueca
- Hipotensão ortostática
- Tratamento sintomático da insuficiência venolinfática

A di-hidroergocriptina é um alcaloide de ergot que apresenta uma atividade agonista sobre os recetores dopaminérgicos D2 e parcialmente agonista sobre os recetores D1. Em ratos, a di-hidroergocriptina demonstrou ativar sistemas enzimáticos antioxidantes fisiologicamente alterados durante o envelhecimento. Encontra-se disponível em associação com cafeína, a qual pode melhorar a absorção digestiva deste alcaloide de ergot.

De entre as indicações aprovadas de medicamentos que contêm di-hidroergocriptina, as que pertencem ao âmbito do presente procedimento de consulta e estão aprovadas em pelo menos um Estado-Membro são as seguintes (a redação específica da indicação poderá variar conforme o medicamento):

- Tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)
- Tratamento auxiliar da doença de Raynaud

De facto, a di-hidroergocriptina, que pertence à classe dos medicamentos contendo derivados de ergot abrangidos pelo presente procedimento, apenas se encontra aprovada para as indicações acima mencionadas em França, e em associação com cafeína apenas desde 1979. Medicamentos contendo apenas di-hidroergocriptina estão aprovados noutros Estados-Membros, mas as suas indicações não pertencem ao âmbito do presente procedimento de consulta (e.g. doença de Parkinson) tendo sido excluídos desta revisão.

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) submeteram todos os dados de eficácia disponíveis, de ensaios clínicos e de estudos observacionais, incluindo dados que ficaram disponíveis depois da concessão da Autorização de Introdução no Mercado inicial. Os titulares das AIM submeteram igualmente os seus próprios resultados e resumos críticos de todas as notificações espontâneas de reações fibróticas (cardíacas acompanhadas ou não acompanhadas de hipertensão arterial, pulmonares, pleurais, peritoneais, retroperitoneais, etc.) e ergotismo relacionados com os seus medicamentos contendo derivados de ergot. Sempre que possível, foi fornecida uma revisão de todos os outros dados disponíveis (i.e. dados da literatura, dados pré-clínicos e outros dados clínicos, incluindo estudos epidemiológicos) relevantes para a avaliação do risco de fibrose.

O CHMP teve em conta a totalidade dos dados disponíveis sobre a segurança e eficácia da di-hidroergocriptina/cafeína.

Eficácia clínica

No total, para a indicação “tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)”, o titular da AIM forneceu seis publicações (datadas de 1983 a 1998) com um desenho adequado (aleatorizado, em dupla ocultação, controlados por placebo) como apoio à reivindicação de eficácia, e um estudo adicional sobre perturbações da função cognitiva de origem vascular que não foi ulteriormente discutido. O número de doentes pôde ser considerado suficiente em quatro estudos (146, 203, 155 e 324 doentes) e reduzido em dois estudos (50 e 49 doentes). A duração dos estudos foi curta (2 ou 3 meses) tendo em consideração a indicação crónica aprovada. Os doentes incluídos na maioria destes estudos apresentavam sintomas muito diversos sem um diagnóstico padronizado. Em dois dos estudos, os doentes apresentavam um diagnóstico clínico de síndrome cerebral orgânica ligeira (estádio 2-3 na Escala de Deterioração Global) (estudo de Scarzella) e fases iniciais de deterioração cerebral senil sem demência ou dependência grave em relação ao ambiente com base nos critérios do DSM-III (estudo de Babeau). Este último diagnóstico já não se encontra incluído no DSM-IV-TR. Os resultados eram heterogéneos e não existia consistência entre os estudos. Em geral, o CHMP considerou que as incorreções metodológicas e a ausência de uma meta de eficácia primária não permitiam extrair conclusões quanto à eficácia clínica nem apoiar uma indicação com um diagnóstico padronizado.

Em dezembro de 2012, a pedido do CHMP, foi convocado um grupo consultivo científico (SAG). Os peritos discutiram, com base na sua experiência clínica, se esta substância tem um papel no tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências). O grupo sublinhou que a indicação reivindicada já não se encontra em uso na prática clínica e que, de um ponto de vista clínico, não existem atualmente evidências de que haja uma necessidade terapêutica desta substância ativa para o tratamento de perturbações cognitivas e neurosensoriais nos idosos.

Relativamente à indicação “*tratamento auxiliar da doença de Raynaud*”, todos os estudos submetidos que apoiavam esta indicação foram considerados pelo CHMP como apresentando uma fraca qualidade metodológica (i.e. não controlados, desenho aberto, número de doentes reduzido (n=20-37)). Os estudos incluíam doentes jovens e idosos (18-78 anos de idade) com acrossíndrome idiopática. Apenas um estudo (estudo de Vinckier) referiu um pequeno grupo de doentes com doença sistémica associada. As metas de eficácia clínica eram numerosas e heterogéneas, e não existia uma meta de eficácia primária definida. Os estudos avaliaram principalmente os sintomas funcionais, parâmetros capilaroscópicos e parâmetros pletismográficos cuja relevância clínica foi questionada pelo CHMP. Parecia ocorrer um benefício com o tratamento em aproximadamente 55-75% dos doentes, mas o CHMP concluiu que estes resultados são, de facto, difíceis de interpretar do ponto de vista clínico e não são fiáveis dadas as limitações metodológicas dos estudos. Por conseguinte, a fiabilidade e a relevância

clínica dos resultados dos estudos eram questionáveis, precludindo qualquer conclusão sobre a eficácia do medicamento.

Segurança clínica

Os derivados de ergot são reconhecidos como capazes de induzirem fibrose, em particular fibrose das válvulas cardíacas. A relação entre a fibrose e a ativação dos recetores serotoninérgicos, em particular a ativação dos recetores 5-HT_{2B} pelos derivados de ergot, está amplamente descrita na literatura. O agonismo aos recetores 5-HT_{2B} induz uma resposta proliferativa e mitogenicidade das células que expressam este recetor, resultando na fibrogénese. Em geral, a afinidade variável dos recetores serotoninérgicos aos vários derivados de ergot e as doses terapêuticas utilizadas poderão explicar as diferenças observadas nas taxas de notificação de reações fibróticas. Por conseguinte, mesmo que seja fortemente plausível, do ponto de vista farmacológico, que os derivados de ergot que atuam como agonistas dos recetores 5-HT_{2B} possam induzir valvulopatias “serotoninérgicas” semelhantes às induzidas por tumores carcinoides ou lesões fibróticas de outros tecidos, deve recordar-se que alguns derivados de ergot não são agonistas do recetor 5-HT_{2B}. Assim, não podem ser excluídos outros mecanismos indutores da fibrose, o que sugere uma ligação causal entre a fibrose e o agonismo dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1B}, bem como um efeito plausível sobre o transportador de serotonina.

Os dados dos casos de fibrose comunicados (n=3) apresentam limitações que excluem a possibilidade de chegar a uma conclusão segura. No entanto, não pode excluir-se o risco, considerando a melhoria observada quando o tratamento com di-hidroergocriptina/caféina foi interrompido num dos três casos comunicados de fibrose pulmonar que ocorreu com a dose diária recomendada. É ainda possível suspeitar de uma subnotificação, dado que a substância se encontra no mercado há muito tempo e porque a fibrose já é mencionada como reação adversa medicamentosa na informação sobre o medicamento.

Os dados fornecidos em 2007-2008 durante um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º (EMA/H/A-31/881) que incluiu a di-hidroergocriptina mostraram a suspeita de que vários casos de fibrose, quer pulmonar quer cardíaca ou retroperitoneal estavam associados à utilização de di-hidroergocriptina no tratamento da doença de Parkinson (envolvendo uma dosagem cinco vezes superior). Como nota, um dos três casos de fibrose mencionados acima foi comunicado em 2009 (i.e. depois da conclusão do procedimento de consulta anterior), o que mostra que as medidas de minimização do risco que foram impostas à data não são suficientes para excluir o risco.

Com base nestes dados e na plausibilidade farmacológica, considerou-se que a di-hidroergocriptina está associada a reações fibróticas. Mais a mais, deve destacar-se a gravidade de tais efeitos adversos, o seu resultado eventualmente fatal e o risco aumentado de um doente desenvolver uma patologia fibrótica associada à utilização prolongada de acordo com as indicações autorizadas.

No que se refere ao ergotismo, ocorreram vários casos comunicados na base de dados de farmacovigilância francesa em que a di-hidroergocriptina era o medicamento suspeito de sintomas relacionados com ergotismo. A ausência destas comunicações reivindicada pelo titular da AIM levantou questões da parte do CHMP relativamente à forma como a recolha de dados tinha sido processada. Considerando os vários casos comunicados de vasoconstrição e a estrutura farmacológica deste medicamento de um derivado de alcaloide de ergot, o ergotismo não pode ser excluído.

O CHMP teve em consideração as propostas dos titulares da AIM para a minimização dos riscos. Estas incluíam a alteração da dispensa ao público, a limitação da duração do tratamento em determinadas condições, a contra-indicação do medicamento em doentes com fibrose preexistente ou em associação com outros medicamentos, a produção de uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC) com informações sobre os riscos, uma lista de verificação para os prescritores, bem

como um estudo farmacológico *in vitro* investigando a afinidade dos recetores da subclasse 5-HT ao produto. Apesar de algumas das medidas propostas poderem ajudar a identificar doentes com fibrose preexistente, medicação concomitante relevante e risco aumentado, o Comité referiu que estas são insuficientes para evitar que alguns doentes desenvolvam fibrose e ergotismo durante o tratamento.

Em geral, o CHMP considerou que, tendo em consideração os dados muito limitados sobre a eficácia, não existe uma situação que possa justificar expor um doente ao risco de fibrose e ergotismo.

Relação de benefício-risco

O Comité concluiu que a relação de benefício-risco dos medicamentos contendo di-hidroergocriptina/caféina não é favorável, nos termos do disposto no artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, para o tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências) e para o tratamento auxiliar da doença de Raynaud.

Fundamentos para a alteração / suspensão dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Conselho no que respeita a medicamentos contendo derivados de ergot para as indicações em causa.
- O Comité teve em conta todos os dados submetidos pelos titulares das AIM e as conclusões do grupo consultivo científico.
- O Comité considerou que não pode ser excluída uma potencial associação causal entre reações fibróticas ou ergotismo e a di-hidroergocriptina/caféina. Os dados disponíveis indicam, de facto, uma tal relação causal. Destaca-se a gravidade destes efeitos adversos e o seu desenlace possivelmente fatal.
- O Comité considera que as evidências de eficácia clínica significativa da di-hidroergocriptina/caféina nas indicações presentemente avaliadas são muito limitadas, sendo o potencial benefício para os doentes com estas indicações consequentemente ultrapassado pelo risco identificado em cima.
- O Comité considerou que a relação de benefício-risco dos medicamentos contendo di-hidroergocriptina/caféina:
 - Não é favorável para o tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências).
 - Não é favorável para o tratamento auxiliar da doença de Raynaud.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomenda:

- A alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo di-hidroergocriptina/caféina referidos no Anexo I, eliminando as indicações referidas abaixo da Informação sobre o Medicamento (a redação específica da indicação poderá variar conforme o medicamento e de país para país), bem como qualquer referência relevante a estas indicações na Informação sobre o Medicamento, quando existam outras indicações terapêuticas aprovadas como parte da sua Autorização de Introdução no Mercado:

- Tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurossensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências).
- Tratamento auxiliar da doença de Raynaud
- A suspensão da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo di-hidroergocriptina/caféina referidos no Anexo I caso não existam outras indicações aprovadas como parte da sua Autorização de Introdução no Mercado. Para que a suspensão seja levantada, os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado deverão identificar uma população específica de doentes para a qual os benefícios do medicamento sejam superiores ao risco.