

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață sau suspendarea autorizațiilor de punere pe piață, după caz, în funcție de indicațiile aprobate pentru fiecare produs

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin dihidroergocriptină/cafeină (vezi Anexa I)

La 18 ianuarie 2012, Franța a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/82/CE pentru următoarele medicamente care conțin derivați de ergot: dihidroergocriptină/cafeină, dihidroergocristină, dihidroergotamină, dihidroergotoxină și nicergolină. În urma unei evaluări naționale de farmacovigilență desfășurate în 2011, noi notificări spontane raportate pentru unele din aceste produse au identificat cazuri grave de fibroză și ergotism, iar Franța a considerat că dovezile de eficacitate limitate nu prevalează asupra acestui motiv de îngrijorare privind siguranța. Prin urmare, CHMP a fost invitat să emită un aviz indicând dacă autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin derivați de ergot trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase în ceea ce privește indicațiile menționate mai jos:

- tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
- tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică;
- tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud;
- tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
- retinopatii acute de origine vasculară;
- profilaxia migrenei;
- hipotensiune arterială ortostatică;
- tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Dihidroergocriptina este un alcaloid din ergot care prezintă activitate agonistă la nivelul receptorilor D2 dopaminergici și activitate agonistă parțială la nivelul receptorilor D1. La șobolani, s-a demonstrat că dihidroergocriptina activează sistemele enzimatică cu rol antioxidant alterate fiziologic în timpul îmbătrânirii. Este disponibil în asociere cu cafeina, care poate îmbunătăți absorbția digestivă a acestui alcaloid din ergot.

Dintre indicațiile aprobate ale medicamentelor care conțin dihidroergocriptină, cele care sunt incluse în domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare și sunt aprobate în cel puțin un stat membru sunt următoarele (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul):

- tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
- tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud.

În realitate, dihidroergocriptina, făcând parte din clasa medicamentelor care conțin derivați de ergot vizată de această procedură, este aprobată doar în indicațiile menționate mai sus în Franța și doar în asociere cu cafeina începând din 1979. Produsele care conțin doar dihidroergocriptină sunt aprobate în alte state membre ale UE, însă indicațiile acestora nu au fost incluse în domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare (de exemplu, boala Parkinson) și au fost excluse din prezenta evaluare.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) au prezentat toate datele de eficacitate disponibile din studii clinice și studii observaționale, incluzând date care au devenit disponibile de la acordarea

autorizației inițiale de punere pe piață. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat, de asemenea, propriile prezentări generale și rezumate critice ale tuturor raportărilor spontane de reacții fibrotice (cardiace cu sau fără hipertensiune arterială pulmonară, pulmonare, pleurale, peritoneale, retroperitoneale etc.) și ergotism asociate cu medicamentele ale acestora care conțin derivați de ergot. În cazul în care acest lucru a fost posibil, a fost prezentată o trecere în revistă a tuturor celorlalte date disponibile (respectiv, date din literatura de specialitate, date preclinice și alte date clinice, inclusiv studii epidemiologice) relevante pentru evaluarea riscului de fibroză.

CHMP a analizat totalitatea datelor disponibile privind siguranța și eficacitatea dihidroergocriptinei/cafeinei.

Eficacitate clinică

În general, pentru indicația „tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență)”, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat 6 publicații (date din perioada 1983-1998) cu o structură adecvată (studiu randomizat, dublu-orb, controlat prin placebo) pentru a justifica pretenția de eficacitate, plus un studiu privind deficitul cognitiv de origine vasculară, care nu a fost discutat ulterior. Numărul de pacienți ar putea fi considerat suficient în 4 studii (146, 203, 155 și 324 de pacienți) și mic în 2 studii (50 și 49 de pacienți). Durata acestor studii a fost scurtă (2 sau 3 luni), având în vedere indicația cronică aprobată. Pacienții incluși în majoritatea acestor studii au prezentat mai multe simptome foarte diferite în absența unui diagnostic standardizat. În 2 studii, pacienții au prezentat un diagnostic clinic de sindrom cerebral organic ușor (stadiul 2-3 pe Scala globală de deteriorare) (studiul Scarzella) și o deteriorare cerebrală senilă în stadiu incipient fără demență sau dependență majoră față de mediu, pe baza criteriilor DSM-III (studiul Babeau). Acest ultim diagnostic nu mai este menționat în DSM-IV-TR. Rezultatele au fost eterogene, studiile neavând un caracter unitar. În general, CHMP a considerat că erorile metodologice și absența criteriului principal de evaluare a eficacității nu permit formularea unor concluzii referitoare la eficacitatea clinică sau justificarea unei indicații cu un diagnostic standardizat.

În decembrie 2012, la cererea CHMP, a fost convocat un grup științific consultativ (GSC), în cadrul căruia experții au discutat, pe baza experienței lor clinice, dacă această substanță joacă un rol în tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență). Grupul a subliniat că indicația solicitată nu mai este utilizată în cadrul practicii clinice și că, din punct de vedere clinic, nu există dovezi în prezent că există o necesitate terapeutică pentru această substanță activă în tratamentul deficitului cognitiv și neurosenzorial la pacienți vârstnici.

Pentru indicația „*tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud*”, toate studiile prezentate în sprijinul acestei indicații au fost considerate de CHMP ca având o slabă calitate metodologică [respectiv, studiu necontrolat, cu medicație cunoscută, cu un număr mic de pacienți (n=20-37)]. Studiile au inclus pacienți tineri și vârstnici (cu vârste cuprinse între 18 și 78 de ani) cu acrosindrom idiopatic. Doar un singur studiu (studiul Vinckier) a menționat un mic grup de pacienți care sufereau de o boală sistemică asociată. Criteriile de evaluare a eficacității clinice au fost numeroase și eterogene, nefiind definit niciun criteriu principal de evaluare a eficacității. Studiile au evaluat în principal simptomele funcționale, parametrii capilaroscopici și parametrii pletismografici, a căror relevanță clinică a fost considerată drept îndoielnică de către CHMP. Se pare că a existat un beneficiu al tratamentului la aproximativ 55-75% din pacienți, însă CHMP a concluzionat că aceste rezultate sunt în realitate dificil de interpretat din punct de vedere clinic și nu sunt sigure din cauza limitărilor metodologice ale studiilor. Acuratețea și relevanța clinică a rezultatelor studiilor au fost, așadar, îndoielnice și fac imposibilă stabilirea unei concluzii privind eficacitatea produsului.

Siguranță clinică

Derivații de ergot sunt recunoscuți ca având potențial de inducere a fibrozei, în special a fibrozei valvelor cardiace. Legătura dintre fibroză și activarea receptorilor serotoninergici, în special a receptorilor 5-HT_{2B}, de către derivații de ergot este descrisă pe larg în literatura de specialitate. Agonismul față de receptorii 5-HT_{2B} induce un răspuns proliferativ și mitogenitate a celulelor cu expresia acestui receptor, conducând la fibrogeneză. În general, afinitatea variabilă pentru receptorii serotoninergici cu diferiții derivați de ergot și dozele terapeutice utilizate pot explica diferențele observate pentru ratele de notificare a reacțiilor fibrotice. Prin urmare, chiar dacă este extrem de plauzibil din punct de vedere farmacologic ca derivații de ergot care acționează ca agonști ai receptorilor 5-HT_{2B} să inducă o boală valvulară „serotonergică” similară cu cea indusă de tumorile carcinoide sau de leziunile fibrotice ale altor țesuturi, trebuie reținut faptul că unii derivați de ergot nu sunt agonști ai receptorilor 5-HT_{2B}. Așadar, nu pot fi excluse alte mecanisme care induc fibroza, ceea ce sugerează o legătură cauzală între fibroză și agonismul receptorilor 5-HT_{2A} și 5-HT_{1B}, precum și un efect plauzibil asupra transportorului de serotonină.

Datele privind cazurile de fibroză raportate (n=3) sunt limitate și nu permit formularea unor concluzii ferme, însă riscul nu poate fi exclus, ținând cont de ameliorarea observată la întreruperea administrării de dihidroergocriptină/cafeină într-unul din cele trei cazuri raportate de fibroză pulmonară asociate cu doza zilnică recomandată. Raportarea insuficientă poate fi, de asemenea, suspectată, din cauză că substanța se află pe piață de mult timp, precum și din cauză că fibroza este deja menționată ca reacție adversă la medicament în informațiile despre produs.

Datele prezentate în cursul unei sesizări în temeiul articolului 31 în perioada 2007-2008 (EMA/H/A-31/881) care a inclus dihidroergocriptina au indicat că mai multe cazuri de fibroză, fie pulmonară, cardiacă sau retroperitoneală, au fost suspectate ca fiind asociate tratamentului cu dihidroergocriptină utilizat în boala Parkinson (incluzând doze de cinci ori mai mari). De reținut că unul dintre cele trei cazuri de fibroză menționate mai sus a fost raportat în 2009 (respectiv, după finalizarea sesizării anterioare), ceea ce arată că măsurile de reducere la minimum a riscului care au fost impuse la acel moment nu sunt suficiente pentru a exclude riscul.

Pe baza acestor date și a plauzibilității farmacologice, dihidroergocriptina este considerată ca fiind asociată cu reacții fibrotice. De asemenea, trebuie să se sublinieze severitatea acestor reacții adverse, posibilul rezultat fatal al acestora și riscul crescut ca pacientul să dezvolte o tulburare fibrotică în urma utilizării pe termen lung în conformitate cu indicațiile autorizate.

Referitor la ergotism, au fost raportate mai multe cazuri în baza de date de farmacovigilență din Franța, în care dihidroergocriptina/cafeina a fost medicamentul suspectat pentru simptome asociate ergotismului. Absența unor astfel de raportări care au fost solicitate deținătorului autorizației de punere pe piață a ridicat întrebări în cadrul CHMP cu privire la modul în care s-a realizat colectarea datelor. Având în vedere cele câteva cazuri de vasoconstricție raportate și structura farmacologică a acestui derivat alcaloid din ergot, ergotismul nu poate fi exclus.

CHMP a analizat propunerile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață privind măsurile de reducere la minimum a riscului. Acestea au inclus modificarea statutului de prescriere, limitarea duratei tratamentului în anumite afecțiuni, contraindicarea produsului la pacienți cu fibroză preexistentă sau în asociere cu alte medicamente, emiterea unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) care să evidențieze riscul, redactarea unei liste de verificare pentru medicii prescriptori și realizarea unui studiu farmacologic *in vitro* privind afinitatea față de produs a receptorilor din subclasa 5-HT. Deși unele dintre măsurile propuse ar putea contribui la identificarea pacienților cu fibroză preexistentă, a medicației concomitente relevante și a riscului crescut, comitetul a subliniat că

acestea nu sunt suficiente pentru a evita apariția fibrozei și a ergotismului la unii pacienți în timpul tratamentului.

În general, CHMP a considerat că nicio situație nu ar putea justifica expunerea unui pacient la riscul de fibroză și ergotism având în vedere datele foarte limitate referitoare la eficacitate.

Raportul beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin dihidroergocriptină/cafeină nu este favorabil, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, pentru tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență) și pentru tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud.

Motive pentru modificarea termenilor/suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin derivați de ergot în indicațiile vizate.
- Comitetul a analizat ansamblul datelor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și rezultatul grupului științific consultativ.
- Comitetul a considerat că o potențială asociere cauzală între reacțiile fibrotice sau ergotism și dihidroergocriptină/cafeină nu poate fi exclusă. Datele disponibile indică în realitate o astfel de relație de cauzalitate. Se subliniază gravitatea acestor reacții adverse și posibilul rezultat fatal al acestora.
- Comitetul este de părere că dovezile pentru eficacitatea clinic semnificativă a dihidroergocriptinei/cafeinei în indicațiile evaluate în prezent este foarte limitată și, prin urmare, riscul identificat mai sus este mai mare decât potențialul beneficiu pentru pacienți în aceste indicații.
- Comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin dihidroergocriptină/cafeină:
 - nu este favorabil pentru tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
 - nu este favorabil pentru tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud.

Prin urmare, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă:

- Modificarea termenilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin dihidroergocriptină/cafeină menționate în Anexa I, pentru a elimina indicațiile de mai jos din informațiile despre produs (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul și de la o țară la alta), precum și orice trimitere relevantă la aceste indicații din informațiile despre produs, în cazul în care există alte indicații terapeutice aprobate în cadrul autorizației de punere pe piață a acestora:
 - tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
 - tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud.

- Suspendarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin dihidroergocriptină /cafeină menționate în Anexa I, în situația în care nu sunt aprobate alte indicații în cadrul autorizației de punere pe piață a acestora. Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să identifice o populație specifică de pacienți pentru care beneficiile produsului să fie mai mari decât riscurile asociate.