

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för eller tillfälligt upphävande av godkännanden för försäljning, efter vad som är tillämpligt, med hänsyn till de godkända indikationerna för varje läkemedel

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller dihydroergokristin (se bilaga I)

Den 18 januari 2012 inledde Frankrike ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för följande läkemedel innehållande ergotderivat: dihydroergokryptin/koffein, dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin och nicergolin. Efter en nationell farmakovigilansgranskning som genomfördes 2011 identifierades allvarliga fall av fibros och ergotism i nya spontana anmälningar i samband med vissa av dessa läkemedel, och Frankrike ansåg att denna säkerhetsbetänklighet inte uppvägs av de begränsade beläggen för läkemedlens effekt. CHMP ombads därför avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller ergotderivat bör fortsätta gälla, ändras, upphävas tillfälligt eller återkallas när det gäller nedanstående indikationer:

- Symtomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom)
- Tilläggsbehandling av claudicatio intermittens vid symtomatisk perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD stadium II)
- Tilläggsbehandling vid Raynauds syndrom
- Tilläggsbehandling vid sänkt synskärpa och synfältsstörningar med troligt vasculärt ursprung
- Akut retinopati med vasculärt ursprung
- Profylax av migränhuvudvärk
- Ortostatisk hypotension
- Symtomatisk behandling av venös och lymfatisk insufficiens

Dihydroergokristin är en partiell agonist för α -adrenoreceptorer som minskar aktiviteten i centra i det sympatiska nervsystemet och ligger bakom en perifer adrenolytisk effekt med ökning av venväggens tonus. Dessutom har dihydroergokristin en farmakologisk inverkan på serotonerga och dopaminerga receptorer, vilket leder till intressanta effekter på den cerebrala metabolismen. Dihydroergokristin finns tillgängligt i kombination med raubasin, som är ett läkemedel med adrenolytisk och sympatolytisk effekt som verkar hämmande på centra i det sympatiska nervsystemet. Dihydroergokristin sänker blodtrycket och ökar det perifera blodflödet. Dess effekt härrör huvudsakligen från dess α_1 -blockerande egenskaper. I Europa finns dihydroergokristin även tillgängligt i kombination med etofyllin.

Av de indikationer som är godkända för läkemedel innehållande dihydroergokristin, omfattas följande av detta hänskjutningsförfarande och är godkända i minst en medlemsstat (den exakta ordalydelsen kan variera mellan läkemedlen):

- Symtomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom)
- Tilläggsbehandling vid sänkt synskärpa och synfältsstörningar med troligt vasculärt ursprung
- Akut retinopati med vasculärt ursprung

Innehavarna av godkännande för försäljning lämnade in alla tillgängliga effektdata från kliniska prövningar och observationsstudier, inklusive data som blivit tillgängliga sedan det första godkännandet för försäljning beviljades. Innehavarna av godkännande för försäljning lämnade också in sina egna översikter och kritiska sammanfattningar av alla spontana rapporter om fibrotiska reaktioner (kardiella med eller utan pulmonell arteriell hypertoni, pulmonella, pleurala, peritoneala, retroperitoneala osv.) och ergotism med deras läkemedel innehållande ergotderivat. En översikt över alla övriga tillgängliga data (dvs. litteratordata, prekliniska data och andra kliniska data, inklusive epidemiologiska studier) som var relevanta för utvärderingen av risken för fibros tillhandahölls när detta var möjligt.

CHMP beaktade alla tillgängliga data om dihydroergokristins säkerhet och effekt.

Klinisk effekt

Innehavarna av godkännande för försäljning lämnade in 27 litteraturreferenser som stöd för dihydroergokristins effekt vid indikationen *symtomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom)*. Av dessa var 18 placebokontrollerade prövningar, 2 prövningar med aktiv kontroll och 7 öppna studier.

Av de 6 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studierna ansåg CHMP att 5 inte var relevanta eftersom definitionen av diagnosen inte var standardiserad, inget primärt effektmått hade valts för den multidimensionella bedömningen, antalet patienter per grupp var litet (från 47 till 65) och behandlingsdurationen var kort (2 och 3 månader). Resultaten är heterogena och inkonsekventa. CHMP ansåg att inga slutsatser om effekt kunde dras utifrån dessa studier. Den senaste studie (Vellas 1998 - Ej publicerad) som blev tillgänglig efter att det första godkännandet för försäljning beviljats använder en standardiserad definition av diagnosen (patienterna måste uppvisa en medelsvår minnesbrist, med en MMSE-poäng (Mini-Mental State Examination) > 25 och en totalpoäng > 38 och < 70 på McNair och Kahns självskattningsskala för bedömning av svårigheter med dagliga aktiviteter) och definierar ett primärt effektmått a priori (McNair och Kahns självskattningsskala och Gröber och Buschkes test). I denna studie, som håller tillräcklig metodologisk kvalitet, observerades dock endast en icke-signifikant skillnad mellan dihydroergokristin + raubasin- och placebogrupporna.

Det fanns 3 placebokontrollerade studier med en population på 200–240 patienter. Av dessa 3 studier tydde Lazzaroni *et al* och Aranda *et al* på överlägsenhet jämfört med placebo, medan studien av Vellas *et al* visade motsvarande effekt för placebo.

Det finns ytterligare 2 studier av Hugonot *et al* med en population på 114–127 patienter, som båda visar överlägsenhet jämfört med placebo. Liknande resultat föreligger från sex av de utvärderingsbara studierna med en population under 100 patienter.

Den medicinska terminologi som används i dagsläget skiljer sig visserligen från den som användes tidigare, och data måste bedömas med denna aspekt i åtanke, men de kliniska symtomen på demens är en följd av olika patofysiologiska processer, vilket gör det svårt att poola och jämföra data, särskilt när enskilda studier använder något olika inklusionskriterier.

Alla data som lämnades in granskades och beaktades, och även om data kan tolkas så att dihydroergokristin har en *lindrig effekt vid behandling av kronisk nedsatt kognitiv förmåga hos äldre*, kan det inte anses att effekten har visats tillräckligt beroende på inkonsekvenser i data från de större prövningarna.

En vetenskaplig rådgivande grupp (SAG) kallades till möte i december 2012 på begäran av CHMP. Vid detta möte diskuterade experter utifrån sin kliniska erfarenhet huruvida denna substans har betydelse för symtomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom). Gruppen betonade att den begärda indikationen inte används längre inom klinisk praxis och att det ur klinisk synvinkel i dagsläget inte finns några belegg för att det finns något behandlingsbehov med denna aktiva substans för nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre.

För indikationerna *tilläggsbehandling vid sänkt synskärpa och synfältstörningar med troligt vaskulärt ursprung* och *akut retinopati med vaskulärt ursprung* ansåg CHMP att de få prekliniska rön som lämnats in med rapport om effekten av lokal dosering med dihydroergokristin som läkemedel för att sänka det intraokulära trycket hos människa eller för behandling av andra ögonsjukdomar som antas ha vaskulärt ursprung var otillräckliga. Vidare påpekades det att lokal instillation av dihydroergokristin ligger utanför tillämpningsområdet för detta förfarande. CHMP noterade också den standpunkt som redovisades av en av innehavarna av godkännande för försäljning: att ögonindikationen inte kan upprätthållas på grund av den begränsade tillgången till data.

Klinisk säkerhet

Ergotderivat är kända för att kunna leda till fibros, särskilt hjärtklaffsfibros. Förhållandet mellan fibros och aktivering av serotonerga receptorer, särskilt av 5-HT_{2B}-receptorer, orsakad av ergotderivat finns väl beskriven i litteraturen. Den agonistiska effekten på 5-HT_{2B}-receptorerna innefattar ett proliferativt svar och mitogen effekt på de celler som uttrycker denna receptor, vilket leder till fibrogenes. Generellt kan de olika ergotderivatens varierande affinitet för serotonerga receptorer och de terapeutiska doser som används förklara de skillnader i anmälningsfrekvenserna för olika fibrotiska reaktioner som observerats. Även om det ur farmakologiskt perspektiv är högst troligt att ergotderivat som verkar som 5-HT_{2B}-receptoragonister kan inducera "serotonerg" klaffsjukdom liknande den som induceras av karcinoida tumörer eller fibrotiska lesioner i annan vävnad, måste man därför komma ihåg att vissa ergotderivat inte är 5-HT_{2B}-receptoragonister. Därmed kan övriga mekanismer som inducerar fibros inte uteslutas, vilket ger vid handen att det finns ett orsakssamband mellan fibros och agonistisk verkan på 5-HT_{2A}- och 5-HT_{1B}-receptorer, och inte heller en rimlig effekt på serotonintransporterande protein kan uteslutas.

Data från rapporterade fall av fibros (n=12) tyder på att dihydroergokristin har kapacitet att inducera fibrotiska reaktioner som huvudsakligen är lokaliserade till lungområdet, även med tanke på förbättringen hos vissa patienter efter att läkemedlet satts ut. Även underrapportering kan misstänkas eftersom ämnet har funnits på marknaden länge och eftersom fibros redan nämns som en biverkning i produktinformationen.

Även om andra läkemedel som kan försvåra tolkningen (som är kända för att utlösa fibrotisk reaktion) har samadministrerats i vissa fall går det inte att utesluta att det finns ett samband mellan observerade fibrotiska reaktioner och dihydroergokristin. Det bör också betonas att minskad omfattning av fibrotisk plack lång tid efter att dihydroergokristin satts ut samt förbättring vid utsättning och återkomst av symtomen vid ny administrering har rapporterats. Detta tyder på ett orsakssamband mellan fibros och dihydroergokristin.

Dessutom har ett fall av retroperitoneal fibros rapporterats i litteraturen (rörande fibrotisk plack), och en scanning efter att dihydroergokristin satts ut visade en påtaglig minskning av fibrotisk plack, vilket CHMP ansåg talade för ett orsakssamband mellan observerad retroperitoneal fibros och dihydroergokristin.

Baserat på dessa data och den farmakologiska rimligheten anses dihydroergokristin ha ett samband med fibrotiska reaktioner. Vidare bör det understrykas att dessa biverkningar är allvarliga, kan vara dödliga och kan öka risken för att patienten ska utveckla en fibrotisk sjukdom vid långvarig användning för de godkända indikationerna.

På grundval av rapporterade fall kan dessutom inte heller vasokonstriktion inducerad av dihydroergokristin uteslutas.

CHMP beaktade de riskminimeringsåtgärder innehavarna av godkännande för försäljning föreslagit. Dessa innefattade begränsad behandlingsduration vid vissa tillstånd, kontraindikation för läkemedlet för patienter med befintlig fibros eller tillsammans med andra läkemedel, utfärdande av ett DHPC som betonar risken, en checklista för förskrivare samt en farmakologisk *in vitro*-studie av 5-HT-subklassreceptorer med affinitet för läkemedlet. Även om vissa av de föreslagna åtgärderna skulle kunna bidra till att identifiera patienter med befintlig fibros, relevant samtidigt läkemedelsbehandling och ökad risk, påpekade kommittén att åtgärderna är otillräckliga för att undvika att vissa patienter utvecklar fibros och ergotism under behandlingen.

Sammantaget ansåg CHMP att det inte finns någon situation som skulle kunna rättfärdiga att utsätta en patient för risken för fibros och ergotism med tanke på att mycket begränsade effektdata föreligger.

Nytta-riskförhållande

Kommittén drog slutsatsen att nytta-riskbalansen för läkemedel som innehåller dihydroergokristin inte är positiv i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG för symtomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom), för tilläggsbehandling vid sänkt synskärpa och synfältsstörningar med troligt vaskulärt ursprung och för akut retinopati av vaskulärt ursprung.

Skäl till ändring av villkoren för / tillfälligt upphävande av godkännanden för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel innehållande ergotderivat för berörda indikationer.
- Kommittén beaktade alla uppgifter som lämnades in av innehavarna av godkännande för försäljning och den vetenskapliga rådgivande gruppens resultat.
- Kommittén ansåg att det inte går att utesluta ett potentiellt orsakssamband mellan dihydroergokristin och fibrotiska reaktioner eller ergotism. Tillgängliga data tyder på att ett sådant orsakssamband finns. Sådana biverkningars svårighetsgrad och deras möjliga dödliga utfall betonas.

- Kommittén anser att beläggen för en kliniskt signifikant effekt av dihydroergokristin för de aktuella indikationer som bedöms är begränsade och att den potentiella nyttan för patienter med dessa tillstånd uppvägs av den ovannämnda risken.
- Kommittén gör följande bedömning av nytta-riskbalansen för läkemedel som innehåller dihydroergokristin:
 - Den är inte positiv för symtomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom).
 - Den är inte positiv för tilläggsbehandling vid sänkt synskärpa och synfältsstörningar med troligt vaskulärt ursprung.
 - Den är inte positiv för akut retinopati med vaskulärt ursprung.

I enligt med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar CHMP därför följande:

- Ändring av villkoren för godkännande för försäljning av läkemedel innehållande dihydroergokristin som avses i bilaga I, strykning av indikationerna nedan från produktinformationen (den exakta ordalydelsen för indikationen kan variera mellan olika läkemedel och olika länder) samt alla relevanta hänvisningar till dessa indikationer i produktinformationen, i händelse av att andra godkända behandlingsindikationer ingår i godkännandet för försäljning:
 - Symtomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom)
 - Tilläggsbehandling vid sänkt synskärpa och synfältsstörningar med troligt vaskulärt ursprung
 - Akut retinopati med vaskulärt ursprung
- Tillfälligt upphävande av det godkännande för försäljning av läkemedel innehållande dihydroergokristin som avses i bilaga I i händelse av att inga andra indikationer ingår i godkännandet för försäljning. För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra måste innehavarna av godkännande för försäljning identifiera en specifik patientpopulation för vilken nyttan med produkten uppväger den identifierade risken.