

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 dihydroergokryptin/koffein (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 vaskulärt ursprung
- Akut retinopati med vaskulärt ursprung
- Profylax av migränhuvudvärk
- Ortostatisk hypotension
- Symtomatisk behandling av venös och lymfatisk insufficiens

Dihydroergokryptin är en ergotalkaloid som har agonistisk effekt på dopaminerga D2-receptorer och partiell agonistisk effekt på dopaminerga D1-receptorer. Hos råttor har dihydroergokryptin visats aktivera enzymsystem med antioxiderande funktioner som förändras fysiologiskt med åldrandet. Dihydroergokryptin finns tillgängligt i kombination med koffein, vilket kan förbättra det gastrointestinala upptaget av denna ergotalkaloid.

Av de indikationer som är godkända för läkemedel innehållande dihydroergokryptin, 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 Raynauds syndrom

Dihydroergokryptin ingår i den klass av läkemedel innehållande ergotderivat som omfattas av detta förfarande och är endast godkänt i Frankrike för ovannämnda indikationer och endast i kombination med koffein sedan 1979. Läkemedel som endast innehåller dihydroergokryptin är godkända i andra EU-medlemsstater, men deras indikationer omfattas inte av detta hänskjutningsförfarande (t.ex. Parkinsons sjukdom) och uteslöts från denna granskning.

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. litteraturredata, prekliniska data och andra kliniska data, inklusive epidemiologiska studier) som var relevanta för utvärderingen av risken för fibros tillhandahölls om möjligt.

CHMP beaktade alla tillgängliga data om dihydroergokryptins/koffeins säkerhet och effekt.

Klinisk effekt

För indikationen symptomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom) tillhandahöll innehavarna av godkännande för försäljning sex publikationer (daterade från 1983 till 1998) med lämplig design (randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad) som stöd för effektpåståendet, plus en studie av vaskulär nedsatt kognitiv förmåga som inte diskuterades vidare. Antalet patienter kunde anses tillräckligt i 4 studier (146, 203, 155 och 324 patienter) och ansågs litet i 2 studier (50 och 49 patienter). Durationen för dessa studier var kort (2 eller 3 månader) med tanke på att den godkända indikationen är kronisk. De patienter som deltog i de flesta av dessa studier uppvisade mycket skiljaktiga symtom utan standardiserad diagnos. I två studier uppvisade patienterna en klinisk diagnos med lindrigt organiskt hjärnsyndrom (stadium 2-3 på GDS (Global Deterioration Scale)) (Scarzella-studien) och ett tidigt stadium av senil försämring av hjärnfunktionen utan demens eller starkt beroende av omgivningen, baserat på DSM-III-kriterierna (Babeau-studien). Den senare diagnosen ingår inte längre i DSM-IV-TR. Resultaten var heterogena och det fanns ingen konsekvens mellan studierna. Generellt ansåg CHMP att metodologiska brister och avsaknad av ett primärt effektmått gör det omöjligt att dra slutsatser om den kliniska effekten eller finna stöd för en indikation med standardiserad diagnos.

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 symptomatisk 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 belägg för att det finns något behandlingsbehov med denna aktiva substans för nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre.

När det gäller indikationen *tilläggsbehandling av Raynauds syndrom*, ansåg CHMP att alla studier som lämnades in som stöd för denna indikation höll dålig metodologisk kvalitet (dvs. saknade kontroll, öppen design, få patienter (n=20–37)). Studierna inkluderade unga och gamla patienter (18–78 år gamla) med idiopatiska genomblödningsrubbningar. Endast i en studie (Vinckier-studien) nämns en liten grupp patienter som led av associerad systemisk sjukdom. De kliniska effektmåtten var flera och heterogena och definierat primärt effektmått saknades. Studierna bedömde huvudsakligen funktionella symtom, kapilläroskopiska parametrar och pletysmografiska parametrar vars kliniska relevans ifrågasattes av CHMP. Det tycktes föreligga en nytta med behandlingen för cirka 55–75 % av patienterna, men CHMP drog slutsatsen att dessa resultat är svårtolkade ur klinisk synvinkel och inte tillförlitliga på grund av studiernas metodologiska begränsningar. Studieresultatens tillförlitlighet och kliniska relevans var därför tveksam och utesluter slutsatser om läkemedlets effekt.

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 anmälningssfrekvenserna 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 de rapporterade fallen av fibros (n=3) är alltför begränsade för att det ska gå att dra några säkra slutsatser, men risken kan inte uteslutas med tanke på den förbättring som observerades när dihydroergokryptin/koffein sattes ut i ett av de tre rapporterade fall av pulmonell fibros som inträffade med den rekommenderade dagliga dosen. Även underrapportering kan misstänkas eftersom ämnet har saluförts länge och eftersom fibros redan nämns som en läkemedelsbiverkning i produktinformationen.

Data som tillhandahölls under ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 under 2007–2008 (EMA/H/A-31/881) och som inkluderade dihydroergokryptin visade att flera fall av pulmonell, kardiell eller retroperitoneal fibros misstänktes ha samband med behandling med dihydroergokryptin av Parkinsons sjukdom (med fem gånger högre dos). Det kan noteras att ett av de ovannämnda fallen av fibros rapporterades 2009 (dvs. efter att det föregående hänskjutningsförfarandet avslutats), vilket visar att de åtgärder för riskminimering som infördes vid den tidpunkten inte räckte för att utesluta risken.

Baserat på dessa data och den farmakologiska rimligheten anses dihydroergokryptin 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.

När det gäller ergotism fanns flera fall rapporterade i den franska farmakovigilansdatabasen där dihydroergokryptin/koffein var misstänkt läkemedel för symtom förknippade med ergotism. Att innehavarna av godkännande för försäljning hävdar att inga sådana rapporter finns gav CHMP anledning att fråga sig hur datainsamlingen genomförts. Med tanke på dels att flera rapporterade fall av vasokonstriktion föreligger, dels denna ergotalkaloidprodukts farmakologiska struktur, kan ergotism inte uteslutas.

CHMP beaktade de riskminimeringsåtgärder som innehavarna av godkännande för försäljning föreslagit. Dessa innefattade ändring av förskrivningsstatus, 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 dihydroergokryptin/koffein 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) och för tilläggsbehandling av Raynauds syndrom.

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 dihydroergokryptin/koffein 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 dihydroergokryptin/koffein 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 dihydroergokryptin/koffein:
 - 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 av Raynauds syndrom.

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

- Ändring av villkoren för godkännande för försäljning av läkemedel innehållande dihydroergokryptin/koffein 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 av Raynauds syndrom
- Tillfälligt upphävande av det godkännande för försäljning av läkemedel innehållande dihydroergokryptin/koffein 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.