

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren i godkännanden för försäljning eller tillfälligt upphävande av godkännanden för försäljning, i tillämpliga fall, med beaktande av de godkända indikationerna för respektive produkt

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av dihydroergotaminnehållande läkemedel (se bilaga I)

Den 18 januari 2012 inledde Frankrike ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för följande ergotderivatinnehållande läkemedel: dihydroergokriptin/koffein, dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin och nikergolin. Efter en nationell farmakovigilansgranskning utförd 2011 inkom nya spontanrapporter om vissa av dessa produkter då man upptäckt allvarliga fall av fibros och ergotism. Frankrike menade att de begränsade belägg för effektivitet som finns inte uppväger dessa säkerhetsproblem. Man begärde därför ett yttrande från CHMP om huruvida godkännandena för försäljning av ergotderivatinnehållande läkemedel skulle kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas för nedanstående indikationer:

- symtomatisk behandling av kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk nedsättning hos äldre personer (undantaget Alzheimers sjukdom och andra demenssjukdomar)
- tilläggsbehandling av claudicatio intermittens vid symtomatisk perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD stadium II)
- tilläggsbehandling av Raynauds syndrom
- tilläggsbehandling av nedsatt synskärpa och synfältsstörningar med troligt vasculärt ursprung
- akut retinopati med vasculärt ursprung
- profylax vid migränhuvudvärk
- ortostatisk hypotoni
- symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens.

Dihydroergotaminmesilat (dihydroergotamin – DHE) är ett semisyntetiskt derivat av ergotamin. Det har länge använts för behandling av migrän på grund av sin kärlsammandragande verkan som är mildare än den hos ergotamin. Vid förebyggande behandling av migrän ges dihydroergotamin peroralt som långtidsbehandling. Vid akutbehandling av migrän ges läkemedlet parenteralt eller i form av en nässpray på grund av den låga biotillgängligheten hos det oförändrade läkemedlet när det ges peroralt.

Dihydroergotaminets effekt vid akutbehandling av ett migränanfall omfattas inte av detta hänskjutningsförfarande och kommer inte att tas upp. Dihydroergotamin som ges via subkutan, intramuskulär eller intravenös injektion eller som nässpray omfattas inte heller av detta hänskjutningsärende och kommer inte att tas upp.

Bland de godkända indikationerna för dihydroergotaminnehållande läkemedel, som har godkänts i minst en medlemsstat, omfattas följande av detta hänskjutningsförfarande (den specifika ordalydelsen för indikationen kan variera från produkt till produkt):

- profylax vid migränhuvudvärk
- ortostatisk hypotoni
- symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens.

Innehavarna av godkännande för försäljning inlämnade alla tillgängliga effektdata från kliniska prövningar och observationsstudier, däribland data som framkommit efter att det första godkännandet för försäljning beviljats. Innehavarna av godkännandena för försäljning lämnade också in egna översikter och viktiga sammanfattningar av samtliga spontanrapporter om fibrotiska reaktioner (kardiella med och utan pulmonell arteriell hypertoni, pulmonella, pleurala, peritoneala, retroperitoneala etc.) och ergotism orsakade av företagets ergotderivatinnehållande läkemedel. En översyn av alla övriga tillgängliga data (dvs. från litteraturen, prekliniska data och andra kliniska data inklusive epidemiologiska studier) som var av betydelse för bedömningen av risken för fibros lämnades in när så var möjligt.

CHMP har beaktat samtliga tillgängliga data om säkerheten och effekten av dihydroergotamin.

Klinisk effekt

När det gäller effekten vid indikationen ”*profylax vid migränhuvudvärk*” härrör uppgifterna från ett fåtal randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier eller dubbelblinda icke-placebokontrollerade och öppna studier, av vilka de flesta utförts efter att det första godkännandet för försäljning beviljats.

De dubbelblinda, randomiserade och placebokontrollerade studierna var gamla och hade i allmänhet inte utförts med dagens moderna metoder. Antalet patienter var lågt, behandlingstiden för kort och de kliniska effektparametrar som användes följde inte EU:s riktlinjer för kliniska prövningar av läkemedel för behandling av migrän.

I den enda nyare, större studien med lämplig utformning (dubbelblind, placebokontrollerad, 5-månaders behandlingsstudie) (PROMISE-studien) som blev tillgänglig efter att det första godkännandet för försäljning beviljats, fanns inga belägg för att dihydroergotamin hade effekt som förebyggande behandling av migrän eftersom det inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad mellan dihydroergotamin och placebo. Totalt behandlades 363 försökspersoner med dihydroergotamin eller placebo under fyra månader efter en månads "inkörning" på placebo. Frekvensen migränanfall (primärt effektmått) var inte statistiskt signifikant (dihydroergotamingruppen ($-1,84 \pm 1,55$) mot placebogrupper ($-1,67 \pm 1,49$) ($p=0,220$)). Vad gäller andelen personer som svarade på behandlingen (61,1 procent i dihydroergotamingruppen och 55,9 procent i placebogrupper) var skillnaden inte statistiskt signifikant.

En efterhandsanalys gjordes av undergruppen patienter ($n = 288$) med funktionshandikapp och försämrad livskvalitet (enligt Migraine Specific Quality of Life, MSQ <80). Efter 4 månaders behandling minskade antalet migränanfall med $2,0 \pm 1,6$ ($-60,0$ procent) med dihydroergotamin och med $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8$ procent) med placebo ($p = 0,014$ för de olika ändringarna). I undergruppen patienter med oförändrad livskvalitet sågs ingen signifikant förbättring jämfört med placebo. Dihydroergotamins effekt som förebyggande behandling av migrän har inte demonstrerats i denna studie, med tanke på att ingen statistiskt signifikant skillnad sågs mellan dihydroergotamin och placebo vad gäller minskning av antalet migränanfall (primärt effektmått) i totalpopulationen.

Uppgifter i litteraturen tyder på en möjlig effekt av peroralt dihydroergotamin som migränprofylax, men de vetenskapliga beläggen är svaga. Det finns få belägg från dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar och dessa studier ger ingen enhetlig bild av effekten av peroralt ergotamin jämfört med placebo eller andra substanser för förebyggande behandling av migrän, eftersom såväl positiva som negativa resultat rapporterades i studierna.

De studier som lämnades in av innehavarna för godkännande för försäljning hade inte utförts med moderna metoder. Antalet patienter i studierna var lågt och behandlingstiden var för kort. I den enda nyare, större studien med lämplig utformning (PROMISE-studien) såg man ingen statistiskt signifikant skillnad mellan dihydroergotamin och placebo vad gäller minskning av antalet migränanfall (primärt effektmått) i totalpopulationen.

På begäran av CHMP sammankallades en vetenskaplig rådgivande grupp (SAG) i december 2012. Experterna diskuterade, baserat på sin kliniska erfarenhet, om substansen har någon relevans som profylax vid migränhuvudvärk. Baserat på sina kliniska erfarenheter ansåg gruppen att det inte finns någon särskild population som skulle kunna ha nytta av behandling med den aktiva substansen som profylax vid migränhuvudvärk. Gruppen ansåg därför att det inte finns någon klart definierad population som på ett otillfredsställande sätt svarar på dagens standardprofylax mot migrän och som har ett terapeutiskt behov av denna substans som alternativ-/sistahands-behandling.

Vad gäller indikationen "*ortostatisk hypotoni*" ansåg CHMP att de inlämnade studiernas metodologiska kvalitet var låg: de utgjordes främst av okontrollerade prövningar och endast en dubbelblind studie med ett litet antal patienter. I vissa studier undersöktes administrering genom injektion eller doser som var högre än de rekommenderade (upp till 42 mg dagligen i stället för 10 mg dagligen). Patientpopulationen var blandad, eller utgjordes av patienter med hypotoni som inducerats av behandling med psykofarmaka. I dessa studier verkade dihydroergotamin endast ha effekt vid injektion eller vid högre doser än de godkända. De godkända perorala doserna hade svag eller ingen effekt på grund av läkemedlets låga biotillgänglighet.

I endast en studie, Thulesius (1986) kunde man påvisa en signifikant minskning av den omedelbara blodtryckssänkningen när patienten reste sig upp, vid behandling med 10 mg dihydroergotamin per dag jämfört med placebo, hos patienter vars hypotoni inducerats av behandling med psykofarmaka. Studieresultatet erhöles efter att det första godkännandet för försäljning beviljats. Studien ansågs av CHMP ha en godtagbar utformning (dvs. den var kontrollerad, randomiserad och dubbelblind), dock var antalet deltagare litet ($n = 58$). Dessutom inkluderades patienterna om de uppvisade en sänkning av det systoliska blodtrycket på mer än 10 mmHg, vilket inte följer den fastställda definitionen på ortostatisk hypotoni (minst 20 mmHg under baslinjevärdet). Det systoliska blodtrycket hos placebo- och dihydroergotamingruppen skilde sig åt redan vid baslinjen. Effekten bedömdes genom jämförelse av de absoluta blodtrycksvärdena efter behandling och inte genom jämförelse av skillnaderna mellan

blodtrycket i liggande och stående, vilket inte ansågs godtagbart. CHMP ansåg också att studiepopulationen, som bestod enbart av patienter med läkemedelsinducerad ortostatisk hypotoni, inte var representativ för att slutsatser skulle kunna dras om effekten av dihydroergotamin i totalpopulationen av patienter med ortostatisk hypotoni.

CHMP noterade också att flera innehavare av godkännande för försäljning menade att det inte finns tillräckliga belägg till stöd för peroralt dihydroergotamin vid indikationen ortostatisk hypotoni.

På begäran av CHMP sammankallades en vetenskaplig rådgivande grupp (SAG) i december 2012. Experterna diskuterade, baserat på sin kliniska erfarenhet, om substansen har någon relevans som profylax vid ortostatisk hypotoni. Baserat på sina kliniska erfarenheter menade gruppen att dihydroergotamin endast har använts i sällsynta fall för behandling av ortostatisk hypotoni och utan någon uppenbar nytta för patienterna. Dessutom var det den intravenösa formuleringen av produkten som använts och inte den perorala som omfattas av detta hänskjutningsförfarande. På grundval av de belägg som finns ansåg gruppen därför att det inte finns något behov av denna substans och inte någon tydlig undergrupp av patienter som skulle ha nytta av den.

När det gäller indikationen "*symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens*" har mycket få studier utförts. I den öppna studie (Wenzel-E et al, 1989) som redovisades efter det första godkännandet för försäljning undersöktes användningen av dihydroergotamin vid venös insufficiens. Tolv patienter med perifer venös insufficiens behandlades, först med intravenöst dihydroergotamin och därefter med peroralt dihydroergotamin under en vecka. Trots signifikant lägre venös kapacitet, kapillärt erytrocytflöde och maximalt flöde vid reaktiv hyperemi, kunde CHMP inte dra några slutsatser om dihydroergotamins effekt på grund av att studiegruppen var mycket liten, studien var okontrollerad och hade andra metodologiska brister.

De studier som presenterats är gamla och den metodologiska kvaliteten är låg: okontrollerade, öppna och med ett lågt antal patienter (n = 112 i Wenzel, 1989, den senaste studien). Vissa av dem utfördes med intravenös administrering, vilket inte omfattas av detta hänskjutningsförfarande för dihydroergotamin. Varken patienternas sjukdom eller effektmått är väl definierade. De kliniska effektmåttens relevans kan ifrågasättas.

CHMP noterade att flera innehavare av godkännande för försäljning menade att det inte finns tillräckliga belägg till stöd för indikationen peroralt dihydroergotamin vid symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens. CHMP ansåg att ingen vetenskaplig slutsats kan dras vad gäller effekten av dihydroergotamin grundat på dessa studieresultat.

Klinisk säkerhet

Ergotderivat är kända för att kunna inducera fibros, i synnerhet i hjärtklaffarna. Sambandet mellan fibros och aktivering av serotoninerga receptorer, särskilt 5-HT_{2B}-receptorer, framkallad av ergotderivat, har beskrivits utförligt i litteraturen. Agonism med 5-HT_{2B}-receptorer inducerar ett proliferativt svar och mitogenicitet i de celler som uttrycker denna receptor, vilket leder till fibrogenes. Den varierande affiniteten till serotoninerga receptorer för de olika ergotderivaten och de terapeutiska doserna kan rent generellt förklara skillnaderna i antalet noterade fibrotiska reaktioner. Även om det farmakologiskt finns en hög sannolikhet för att ergotderivat som verkar som 5-HT_{2B} receptoragonister kan inducera "serotonerga" klaffsjukdomar liknande de som induceras av karcinoida tumörer eller fibrotiska lesioner i andra vävnader, måste man komma ihåg att en del ergotderivat inte är 5-HT_{2B} receptoragonister. Andra mekanismer som inducerar fibros kan därför inte uteslutas, vilket tyder på ett orsakssamband mellan fibros och agonism för 5-HT_{2A}- och 5-HT_{1B}-receptorer och även en tänkbar effekt på serotonintransportörer.

Vad gäller de rapporterade fallen noterade CHMP problemet med underrapportering för den här produkten med tanke på hur länge den har funnits på marknaden. För lågt antal anmälningar kan misstänkas med tanke på att:

- biverkningar av en substans som funnits på marknaden under lång tid rapporteras ofta mer sällan
- fibros finns omnämnt i flera av de gällande produktresuméerna inom EU och förväntade reaktioner underrapporteras ofta
- fibros är också en smygande reaktion som kan uppkomma efter lång tids behandling och diagnosen ställs därför ofta sent.

Dessutom är de säkerhetsdata som redovisats av vissa innehavare av godkännande för försäljning bristfälliga (lucka mellan granskningsperiod och försäljningsperiod för produkten) och man kan inte utesluta att det saknas rapporter om fall som inträffat med deras produkt.

Totalt har 8 fall av fibrotiska biverkningar i en fransk undersökning utförd 2011 och 50 fall bland de 75 fall som rapporterats av innehavarna av godkännande för försäljning bedömts ha ett potentiellt samband med dihydroergotamin, varav 24 stycken var utan störande faktor. I ett fall fanns en störande faktor i anamnesen och i 25 fall rapporterade man om andra läkemedel som också var misstänkta: benfluorex (4 fall), dexflenfuramin (4 fall), pergolid (1 fall), betablockerare (9 fall), fenofibrat (2 fall) och ergotderivat (8 fall). Dessa misstänkta läkemedel är kända för att inducera fibros. CHMP noterade dock att betablockerare i allmänhet inte anses vara en orsak till fibros. I viss publicerad litteratur anses de kunna orsaka retroperitoneal fibros (*P. Meier et al, La fibrose rétropéritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie*, vol. 24 nr 4 2003, sid. 173-180).

I de rapporterade fallen är dihydroergotamin oftast indicerat för migrän eller huvudvärk (30 patienter) och används med den rekommenderade dagliga dosen. Som väntat förekom fibros oftare hos kvinnliga patienter (68 procent) efter långtidsbehandling med dihydroergotamin (i genomsnitt 9,1 år). Den oftast rapporterade fibrotiska reaktionen var retroperitoneal (36 procent), följt av kardiell (30 procent) och pleural (18 procent).

Nästan alla fall var allvarliga (93 procent av de fall där allvarlighetsgrad rapporterats) och behandlingen med dihydroergotamin avbröts i 91 procent av fallen (för vilka information finns tillgänglig). I 57 procent av dessa fall har utfallet rapporterats som förbättring eller tillfrisknande. CHMP noterade dock att förbättring eller tillfrisknande för de flesta av dessa patienter hade observerats efter kortikosteroidbehandling eller operation (klaffbyte). I de flesta fallen grundades påståendet om förbättring på kliniska symtom (utan någon form av avbildning).

Med tanke på de fall som rapporterats om en reaktion som med svårighet kan diagnostiseras tidigt (fördröjda symtom) och troligen underrapporteras, anses användning av läkemedlet i den godkända dosen, och med tanke på den sannolika farmakologiska profilen, ha ett starkt samband med risken för fibrotiska reaktioner. Med tanke på att fibros är en allvarlig och livshotande reaktion som observeras efter långtidsbehandling med dihydroergotamin (ett läkemedel som används vid indikationer som kräver långtidsbehandling) påverkar detta dessutom läkemedlets nytta-riskförhållande. De åtta nya spontana anmälningar som rapporterades under den undersökning som Frankrike utförde 2011, visar också att nuvarande riskminimerande åtgärder inte är tillräckliga för att förhindra risken för fibrotiska reaktioner.

När det gäller risken för ergotism var granskningen av de fall som redovisades av innehavarna av godkännande för försäljning inte uttömmande och den metod som användes för att hitta fall av ergotism var oklar för de flesta av innehavarna av godkännande för försäljning. En del av symtomen på ergotism kan förväxlas med migränsymtom och därmed inte rapporteras som en läkemedelsbiverkning. Totalt har 134 fall av ergotism eller symtom som skulle kunna bero på ergotism rapporterats av innehavarna av godkännande för försäljning.

Ergotism är en allvarlig reaktion, som i de sällsynta rapporterade fallen lett till svåra följdtilstånd efter amputation eller kolonresektion. Denna reaktion inträffade hos unga patienter (genomsnittsålder för de rapporterade fallen: 41 år), och kort tid efter att behandling med dihydroergotamin inletts (mindre än 2 månader, i genomsnitt 2 dagar). Allvarligheten hos dessa biverkningar och deras eventuellt dödliga utgång betonas.

Symtom på ergotism anges i avsnitt 4.8 och 4.9 i samtliga produktresuméer och ergotism beskrivs i avsnitt 4.4 som en följd av långtidsanvändning eller höga doser av dihydroergotamin. För samtliga produkter är samtidig användning av dihydroergotamin och CYP3A-hämmare kontraindicerad (avsnitt 4.5) och för några är även samtidig användning av kärlsammandragande medel kontraindicerad. Över hälften av de fall av ergotism som rapporterats har emellertid beskrivits utan samband med överdosering eller utan att något kontraindicerat läkemedel använts. Antalet fall som rapporterats då ett kontraindicerat läkemedel använts samtidigt visar dessutom att informationen i produktresumén inte är tillräcklig för att undvika att patienten utsätts för en allvarlig risk för ergotism.

Ergotism är en biverkning av läkemedel med ergotderivat som man väl känner till inträffar vid överdosering eller interaktion. Med tanke på antalet fall som rapporterats med dihydroergotamin med symtom som tyder på ergotism (trots att antalet fall troligen är för lågt) även då dihydroergotamin används enligt rekommendationerna (ingen överdosering, inget kontraindicerat läkemedel, korttidsbehandling), den höga farmakologiska sannolikheten och en kronologi som i de flesta fall tyder på ett samband, är dock bedömningen att patienterna utsätts för hög risk för ergotism när de behandlas med dihydroergotamin. Mot bakgrund av allvarlighetsgraden av ergotism och dess

konsekvenser (följtillstånd, behov av operation, amputation), patienternas unga ålder när de får symtom på ergotism och den korta tid som förlöper innan reaktionen inträffar, kan säkerhetsprofilen hos dihydroergotamin starkt ifrågasättas.

CHMP beaktade förslaget till riskminimerande åtgärder från innehavarna av godkännande för försäljning. Dessa omfattade begränsning av de terapeutiska indikationerna, rekommendationer om noggranna kontroller av patienterna och utskick av ett meddelande till sjukvårdspersonal. Även om vissa av de föreslagna åtgärderna skulle kunna bidra till tidig upptäckt av patienter med fibros, kan det ändå vara för sent eftersom dessa reaktioner ibland är irreversibla. Kommittén påpekade därför att de föreslagna åtgärderna är otillräckliga om man vill undvika att en del patienter utvecklar fibros och ergotism under behandlingen.

CHMP ansåg att det inte i någon situation kunde motiveras att man utsätter en patient för risken för fibros och ergotism med tanke på den mycket begränsade mängden data om läkemedlets effekt.

Nytta-riskförhållande

Kommittén drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för produkter som innehåller dihydroergotamin för peroralt bruk inte är positivt enligt artikel 116 i direktiv 2001/83/EG vid migränprofylax, ortostatisk hypotoni eller symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens.

Skäl till tillfälligt upphävande av/ändring av villkoren i godkännandena för försäljning

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för ergotderivatinnehållande läkemedel som används vid de berörda indikationerna.
- Kommittén beaktade samtliga inlämnade data från innehavarna av godkännande för försäljning samt resultatet från den vetenskapliga rådgivande gruppen.
- Kommittén beaktade att ett möjligt orsakssamband mellan fibrotiska reaktioner eller ergotism och peroralt dihydroergotamin inte kan uteslutas. Tillgängliga data tyder i själva verket på ett sådant orsakssamband. Allvarligheten hos dessa biverkningar och deras eventuellt dödliga utgång betonas.
- Kommittén ståndpunkt är att de belägg som finns för en kliniskt signifikant effekt av peroralt dihydroergotamin vid de indikationer som undersökts är mycket begränsade. Den potentiella nyttan för patienterna vid dessa indikationer understiger därför den ovan beskrivna risken.

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

- ändringar i villkoren för godkännande för försäljning av de läkemedel som innehåller dihydroergotamin som beskrivs i bilaga I, att nedanstående indikationer stryks i produktinformationen (den specifika ordalydelsen för indikationen kan variera från produkt till produkt och från land till land) liksom alla relevanta hänvisningar till dessa indikationer i produktinformationen, i de fall andra terapeutiska indikationer omfattas av godkännandet för försäljning:
 - profylax vid migränhuvudvärk
 - ortostatisk hypotoni
 - symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens.
- tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning av de dihydroergotamininnehållande läkemedel som anges i bilaga I i de fall inga andra indikationer omfattas av godkännandet för försäljning. För att häva det tillfälliga upphävandet måste innehavarna av godkännande för försäljning ange en specifik patientgrupp för vilken nyttan med produkten är större än risken.