

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 nicergolin (se bilaga I)

Den 18 januari 2012 utlöste 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 symptomatisk 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

Nicergolin är ett semisyntetiskt ergolinderivat som förefaller ha verkan genom att (i) fungera som α_1 -adrenoceptorantagonist, som inducerar vasodilatation och förbättrar det arteriella blodflödet, (ii) förbättra den kolinerga och katekolaminerga signalsubstansfunktionen, (iii) hämma trombocytaggregation, (iv) främja metabolisk aktivitet, vilket leder till att syre och glukos utnyttjas effektivare samt (v) ha neurotrofa och antioxidativa egenskaper.

Av de indikationer som är godkända för läkemedel innehållande nicergolin, 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 av claudicatio intermittens vid symptomatisk 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

Demens och demensrelaterade indikationer omfattas inte av detta hänskjutningsförfarande.

Innehavarna av godkännande för försäljning lämnade in alla tillgängliga effektdata från kliniska prövningar och observationsstudier, inklusive data som blivit tillgängliga sedan det ursprungliga 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. litteraturdata, 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 nicergolins säkerhet och effekt.

Klinisk effekt

När det gäller indikationens effektdel, *symtomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom)*,

härredde effektdata huvudsakligen från studiepublikationer från studier på patienter med demens (Alzheimers sjukdom, multiinfarktdemens, Parkinsons sjukdom osv.), medan demens inte omfattas av detta hänskjutningsförfarande.

Generellt var studiedesignerna adekvata (randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade), diagnoserna fastställdes enligt gällande klassificeringskriterier vid tidpunkten för studierna, skalor för primära effektmått definierades a priori (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Resultaten visar en statistiskt signifikant skillnad mellan nicergolin och placebo till fördel för nicergolin.

Innehavarna av godkännande för försäljning anser att den mest fullständiga granskningen av nicergolins effekt är en metaanalys som genomfördes 2008 av Winblad *et al.* Denna publikation beskriver metaanalys av 13 dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade studier som genomfördes genom ett Cochranesamarbete 2001. Denna Cochranegranskning av nicergolins effekt gjordes på patienter med lindrig till medelsvår demens och ligger därför utanför detta förfarandes omfattning.

CHMP noterade att ingen av studierna var designad för den aktuella indikationen (*symtomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom)*), och att data försvagas ytterligare genom systematiska avvikelser vid publiceringen och en ändring av synen på vilka som är de korrekta kriterierna för gällande diagnoser.

Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll dessutom information om sex kliniska jämförande studier på senil cerebral insufficiens och en kort beskrivning av en icke-jämförande studie och tre observationsstudier som stöd för nicergolins effekt vid en specifik indikation, *symtomatisk behandling av lindrigt nedsatt kognitiv förmåga av vaskulärt ursprung hos äldre*. CHMP ansåg att det generellt utifrån dessa data finns vissa belägg för att nicergolin har en positiv effekt på kognition och beteende hos patienter med senil cerebral insufficiens av olika ursprung. Den kliniska betydelsen är dock inte känd. Med hänsyn till den begränsade information som presenteras från dessa studier (endast sammanfattningar av studierna lämnades in), de oklara inklusions- och exklusionskriterierna och de statistiska analyser som använts kan ingen slutsats dras från inlämnade data.

CHMP kom fram till att det därmed inte går att dra någon slutsats om nicergolins effekt som *symtomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom)* från inlämnade data.

En vetenskaplig rådgivande grupp (SAG) kallades dessutom 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 saknas belägg för att det finns något behandlingsbehov med denna aktiva substans för nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre.

Inga data lämnades in för indikationen *tilläggsbehandling av claudicatio intermittens vid symtomatisk perifer arteriell oklusiv sjukdom (PAOD stadium II)*, och därmed anser CHMP att det saknas underlag för den.

För indikationen *tilläggsbehandling av Raynauds syndrom* bedömde de inlämnade studierna egentligen inte nicergolin för patienter med denna indikation utan var snarare gjord på patienter med perifer arteriopati. Populationen var gammal och led av claudicatio intermittens. Detta återspeglar inte den indikation som stöds av innehavaren av godkännande för försäljning. CHMP övervägde dock om några av dessa studier skulle kunna användas som stöd för indikationen *tilläggsbehandling av claudicatio intermittens vid symtomatisk perifer arteriell oklusiv sjukdom (PAOD stadium II)*. I de inlämnade studierna har nicergolin bedömts vid oral eller parenteral användning med heterogena primära effektmått, såsom känslighet för kyla, perifert blodflöde, gångavstånd, smärta och livskvalitet. De flesta av de studier som blivit tillgängliga efter att det ursprungliga godkännandet för försäljning beviljades är mycket gamla och av dålig metodologisk kvalitet. Bland annat är de inte randomiserade och antalet deltagande patienter var lågt. Därmed kan studiernas tillförlitlighet och kliniska relevans ifrågasättas. CHMP ansåg därför att dessa betydande metodologiska brister gör det omöjligt att dra någon slutsats om effekten av nicergolin (oralt eller parenteralt) på Raynauds syndrom och i vidare bemärkelse på störningar i perifera cirkulationssystemet.

För indikationerna *tilläggsbehandling vid sänkt synskärpa och synfältsstörningar med troligt vaskulärt ursprung* och *akut retinopati av vaskulärt ursprung*, noterade CHMP att positiva kliniska resultat (särskilt när det gäller synskärpans utveckling) beskrivs huvudsakligen i en öppen långtidsstudie inom ramen för oftalmologisk hemsjukvård med 213 deltagande patienter med heterogena sjukdomar (t.ex. näthinne degenereration, inflammatoriska sjukdomar i näthinna och synnerven, ven- och artäröklusioner samt glaukom) (Hasslinger, 1986). Förbättrad synskärpa rapporterades också i Ganescu-studien (46 patienter med olika ögonåkommor), men den studien var inte jämförande. Trots författarnas positiva slutsatser om synskärpans utveckling under behandling med nicergolin ansåg CHMP därför att det utan jämförelse med en placebokontroll inte går att dra någon tillförlitlig slutsats från dessa kliniska resultat som hänför sig till heterogena data som bygger på små serier av patienter med varierande ögonåkommor. Sammanfattningsvis ansåg CHMP att några av studierna visar vissa positiva resultat i de testade populationerna, men den bristande metodologin gör att resultatens kliniska relevans är tveksam. Därför kan ingen av studierna anses ge något säkert belägg för effekt vid de indikationer som bedöms.

För indikationen *profylax av migränhuvudvärk* kommer tillgängliga data om migränhuvudvärk från öppna studier med få patienter (40 respektive 17 patienter). Fyrtio (40) patienter med migrän bedömdes i en öppen klinisk studie som blev tillgänglig efter att det ursprungliga godkännandet för försäljning beviljats (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). De flesta av patienterna hade tidigare behandlats med olika antimigränläkemedel, t.ex. dihydroergotamin, pizotifen och propranolol, med otillfredsställande effekt. När de rekryterades till studien led patienterna av 1-3 migränanfall per vecka. De fick 10 mg nicergolin tre gånger dagligen de första tio dagarna och därefter 5 mg tre gånger dagligen i 3-5 veckor. Fullständig frihet från migränanfall uppnåddes för 45 procent av patienterna, medan en minskning av anfallen med minst 50 procent observerades hos 18 procent av patienterna. Nicergolin gavs också till 17 patienter med migrän för prevention av anfall (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). I åtta fall uppnåddes fullständig remission och i tre fall minskade anfallens frekvens och intensitet signifikant. I sex fall var behandlingen utan effekt. CHMP ansåg inte att dessa data räckte för att dra slutsatsen att nicergolin har en gynnsam effekt för profylax av migränhuvudvärk.

En vetenskaplig rådgivande grupp (SAG) kallades dessutom till möte i december 2012 på begäran av CHMP. Vid detta möte diskuterade experter utifrån sin kliniska erfarenhet huruvida denna substans har betydelse för profylax av migränhuvudvärk. Baserat på den kliniska erfarenheten ansåg gruppen att det inte finns någon viss population som skulle kunna ha nytta av behandling med den aktiva substansen vid profylax av migränhuvudvärk. Gruppen ansåg därför att det inte finns någon klart definierad population som inte svarar tillfredsställande på standardbehandlingar för profylax av migränhuvudvärk för vilken det skulle finnas ett terapeutiskt behov av detta ämne som alternativ/sista linjens behandling.

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.

Sammanlagt 30 fall har rapporterats i samband med fibrotiska händelser. Fibrosen förekommer huvudsakligen i lungområdet samt retroperitonealt och kardiellt.

Fyra fall av fibrotiska händelser uteslöt från analysen. Otillräckliga uppgifter rapporterades i fem fall, vilket omöjliggjorde meningsfull bedömning.

I de 21 återstående fallen kunde ett samband mellan nicergolin och den fibrotiska händelsen eller potentiella fibrotiska händelsen inte uteslutas. I dessa fall inträffade händelsen efter 5 månader till 30 år efter nicergolinbehandlingen och hos patienter i åldrar mellan 59 och 90 år. I de fall dosen dokumenterades hade reaktionerna uppträtt vid rekommenderad daglig dos.

När det gäller lungreaktioner tyder det växande antalet fall och den förbättring efter utsättning av nicergolin som observerades i tio fall utan någon sammanblandande faktor att det finns ett orsakssamband med nicergolin, särskilt i fem fall där förbättringen dessutom bekräftades genom radiografi eller scanning. När förbättringen dokumenterades inträffade den mellan 3 och 10 månader efter att nicergolin satts ut, i fyra fall utan kortikoidbehandling.

När det gäller peritoneal och kardiell fibros ansåg CHMP att ett orsakssamband med nicergolin inte kan uteslutas. CHMP noterade att man dessutom kan misstänka en underrapportering av oönskade händelser med tanke på följande:

- Läkemedelsbiverkningar av en substans som funnits på marknaden länge rapporteras i allmänhet i mindre omfattning.
- Fibros är dessutom en långsam och smygande reaktion som uppträder efter en lång tids behandling och med fördröjd diagnos.

Eftersom fallen rapporterades för en reaktion som är svår att diagnostisera tidigt (fördröjda symtom) och som sannolikt underrapporteras, i kombination med en plausibel farmakologisk profil, gäller sammanfattningsvis att nicergolin anses vara förknippat med en risk för fibrotiska reaktioner. Med tanke på att fibros är en allvarlig och livshotande reaktion som observerats efter långvarig behandling med nicergolin (ett läkemedel som används för indikationer som kräver långvarig behandling) har detta betydelse för läkemedlets nytta-riskprofil. Vidare identifierades nyligen fall i samband med den franska undersökningen 2011 som visar att det finns risk för att de riskminimerande åtgärder som för närvarande tillämpas inte räcker för att förhindra att fibrotiska reaktioner utvecklas.

När det gäller ergotism fanns inga fall identifierade i de säkerhetsdatabaser som hålls av innehavaren för godkännande av försäljning med den föredragna termen ergotism i samband med nicergolin. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll ändå en analys av alla spontana rapporter från de senaste 40 åren (n=390, inklusive 205 medicinskt bekräftade fall). Av dessa fall visade sig nittio (90) innehålla termer som skulle kunna hänföra sig till symtom på ergotism, såsom parestesi, myrkrypningar, stickningar, intestinal/cerebrovaskulär/perifer ischemi eller tungischemi, angina pectoris, kranskärslsjukdom, bröstsmärta, illamående, kräkningar, diarré, magsmärta, känsla av kyla, trombos, stroke, gangrän, nekros, vasokonstriktion/vasospasm, cyanos, myalgi, muskelkramper, smärta i extremiteterna, vertigo, hypoestesi, domning, huvudvärk, förvirring, hallucinationer. CHMP ansåg därför att det inte går att utesluta möjligheten att dessa faktiskt motsvarade utveckling av ergotism.

CHMP övervägde förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning på riskminimeringsåtgärder: att information om fibros och ergotism läggs till i avsnitt 4.4 i produktresumén. Tillhandahållande av denna information räcker dock inte för att förhindra 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-riskförhållandet för läkemedel som innehåller nicergolin inte är positivt i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG för symptomatisk behandling av kronisk sjuklig nedsatt kognitiv och neurosensorisk förmåga hos äldre (undantaget Alzheimers sjukdom och annan demenssjukdom), för tilläggsbehandling av claudicatio intermittens vid symptomatisk perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD stadium II), för tilläggsbehandling av Raynauds syndrom, för tilläggsbehandling av sänkt synskärpa och synfältsstörningar med troligt vasculärt ursprung, för akut retinopati av vasculärt ursprung och för profylax av migränhuvudvärk.

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

Skälen är följande:

- Kommittén övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel som innehåller ergotderivat.
- 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 nicergolin 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 nicergolin 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-riskförhållandet för läkemedel som innehåller nicergolin:
 - 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 claudicatio intermittens vid symtomatisk perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD stadium II)
 - Den är inte positiv för tilläggsbehandling av Raynauds syndrom.
 - 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.
 - Den är inte positiv för profylax av migränhuvudvärk.

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

- De ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av läkemedel innehållande nicergolin 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 claudicatio intermittens vid symtomatisk perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD stadium II).
 - Tilläggsbehandling av Raynauds syndrom
 - Tilläggsbehandling vid sänkt synskärpa och synfältsstörningar med troligt vaskulärt ursprung.
 - Akut retinopati med vaskulärt ursprung.
 - Profylax av migränhuvudvärk.
- Tillfälligt upphävande av det godkännande för försäljning av läkemedel innehållande nicergolin som avses i bilaga I i händelse av att inga andra indikationer ingår i godkännandet för försäljning. För att det tillfälliga upphävandet ska avbrytas måste innehavarna av godkännande för försäljning identifiera en specifik patientpopulation för vilken nyttan med produkten är större än den identifierade risken.