

## **ANNEXE II**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RESUMES DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES PRESENTES PAR L'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LA CABERGOLINE ET DU PERGOLIDE ET DENOMINATIONS ASSOCIEES (VOIR ANNEXE I)

La cabergoline et le pergolide appartiennent à la classe des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, qui inclut également la bromocriptine, la dihydroergocryptine et le lisuride. Tous ces principes actifs sont autorisés au niveau des États membres.

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot sont principalement utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson, soit seuls, soit en association avec d'autres médicaments. Ils sont également utilisés pour le traitement d'affections telles que l'hyperprolactinémie et la prolactinémie, ainsi que pour arrêter la lactation et la migraine.

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot ont été associés à une augmentation du risque de troubles fibrotiques et de troubles valvulaires cardiaques. Cela a fait l'objet de révisions antérieures ayant conduit à des mesures visant à minimiser le risque au niveau national. De ce fait, les médicaments contenant de la cabergoline et du pergolide sont indiqués uniquement en traitement de seconde intention de la maladie de Parkinson et leur utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant des signes manifestes de problèmes de valvules.

Le 21 juin 2007, le Royaume-Uni a demandé au comité des médicaments à usage humain (CHMP), au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, de réexaminer le risque de fibrose et de valvulopathie cardiaque associé à l'utilisation de tous les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot et de rendre un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché pour tous les produits de cette classe doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Le CHMP a passé en revue toutes les informations mises à disposition par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, relatives au risque de fibrose et de valvulopathie cardiaque, issues d'essais cliniques, d'études observationnelles et de rapports spontanés.

Les données des rapports spontanés indiquent que chez les sujets utilisant la cabergoline et le pergolide il y a un risque d'événements de fibrose et de valvulopathie plus élevé que chez les sujets utilisant la bromocriptine, le lisuride ou la dihydroergocryptine. Pour le pergolide et la cabergoline, la majorité (près des deux tiers) des rapports de cas de valvulopathie concernaient des événements survenus avec des doses  $\geq 3\text{mg/jour}$ .

Des cas de réactions fibrotiques et de valvulopathie ont été rapportés avec la cabergoline et le pergolide durant les essais cliniques (étude en ouvert et études randomisées et contrôlées). Cependant, la plupart des essais n'ont pas inclus de surveillance échocardiographique, rendant ainsi impossible une estimation fiable des taux d'incidence. Aucun cas n'a été rapporté pour la bromocriptine, la dihydroergocryptine et le lisuride par les titulaires des autorisations de mise sur le marché. Les études comparatives réalisées avec des agonistes dopaminergiques dérivés et non dérivés de l'ergot sont rares.

La majorité des événements fibrotiques rapportés n'étaient pas totalement réversibles, bien qu'une amélioration des symptômes se produise pour diverses raisons et que parfois la fibrose puisse effectivement régresser.

Quatre études observationnelles principales ont eu pour objet l'étude du risque de valvulopathie cardiaque chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques pour la maladie de Parkinson (Zanettini *et al.*, NEJM, 2007; Schade *et al.*, NEJM 2007; Yamamoto *et al.*, Neurology 2006; Peralta *et al.*, Movement Disorders 2006). L'étude de Schade *et al.* mentionnait pour la régurgitation valvulaire symptomatique un rapport de taux d'incidence (IRR) ajusté plus élevé pour la cabergoline et le pergolide (en particulier à des doses  $> 3\text{mg/jour}$ ), par comparaison avec la bromocriptine, le

lisuride et les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot pramipexole et ropirinole, pour lesquels aucun cas n'a été rapporté.

Le mécanisme de réaction fibrotique induit par les alcaloïdes de l'ergot n'a pas encore été entièrement clarifié. La stimulation des agonistes du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> est considérée comme le mécanisme le plus plausible pour l'induction de la valvulopathie cardiaque, bien que d'autres mécanismes puissent intervenir. Le degré d'agonisme vis-à-vis du récepteur 5-HT<sub>2B</sub> varie selon les différents dopaminergiques dérivés de l'ergot et correspond bien à la différence des taux d'incidence des événements fibrotiques pour les divers produits issus de l'ergot (C. Hofmann *et al.*, Clin. Neuropharmacol., 2006). Il n'est pas clair en revanche si ce mécanisme s'applique également aux événements fibrotiques non cardiaques.

Lors de sa réunion de juin 2008, le CHMP a conclu que la quantité de preuves du risque d'événements fibrotiques, y compris de valvulopathie, n'est pas égale pour tous les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Pour la cabergoline et le pergolide, l'augmentation du risque d'événements fibrotiques est considérée comme étant bien établie. Pour la bromocriptine, la dihydroergocryptine et le lisuride, une augmentation du risque ne peut être exclue sur la base de la quantité de preuves disponibles.

Vu les éléments ci-dessus, le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la cabergoline et du pergolide, avec modification des informations sur les produits concernés (résumé des caractéristiques du produit et notice), comme exposé ci-dessous.

- Limitation de la dose maximale à 3 mg/jour.
- Renforcement des contre-indications, mises en gardes et précautions d'emploi, afin d'insister sur la nécessité de surveiller les signes de fibrose chez les patients en effectuant une échocardiographie avant et pendant un traitement à long terme.
- Inclusion de la valvulopathie cardiaque (y compris de la régurgitation) et des troubles qui y sont liés (péricardite et effusion péricardiale) en tant qu'effets indésirables «très fréquents».

Le CHMP a également recommandé que les titulaires des autorisations de mise sur le marché prévoient un protocole détaillé (p. ex. des études ou une enquête d'utilisation des médicaments effectuées par couplage de dossiers) pour le suivi à long terme de l'adhésion aux modifications apportées aux informations sur le produit et de leur efficacité.

Étant donné les différences de niveau de risque entre les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, le CHMP a recommandé qu'un avis séparé soit rendu pour la bromocriptine, la dihydroergocryptine et le lisuride.

## **MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DES NOTICES**

Considérant que

- le CHMP a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant de la bromocriptine, de la cabergoline, de la dihydroergocryptine, du lisuride et du pergolide;
- le comité, au vu des données disponibles, a conclu que le risque de fibrose, y compris de valvulopathie cardiaque, est bien établi pour la cabergoline et le pergolide et qu'il est plus élevé à des doses dépassant 3 mg/jour. Le CHMP a également constaté que ces médicaments sont déjà indiqués uniquement en traitement de seconde intention de la maladie de Parkinson et sont contre-indiqués chez les patients présentant des signes de valvulopathie;

- le CHMP a recommandé des modifications des paragraphes pertinents des résumés des caractéristiques du produit et des notices des médicaments contenant de la cabergoline et du pergolide (voir annexe III).
- Les conditions des autorisations de mise sur le marché sont exposées en annexe IV.