

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché ou de la suspension des autorisations de mise sur le marché, le cas échéant, compte tenu des indications approuvées pour chaque produit

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant de la dihydroergocristine (voir Annexe I)

Le 18 janvier 2012, la France a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle suivants: dihydroergocryptine/caféine, dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine et nicergoline. Après un examen de la pharmacovigilance nationale réalisé en 2011, de nouvelles notifications spontanées concernant certains de ces produits ont identifié des cas graves de fibrose et d'ergotisme et la France a estimé que les preuves limitées de leur efficacité ne compensent pas cette inquiétude quant à leur sécurité. Le CHMP a donc été invité à donner son avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées concernant les indications suivantes:

- traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues)
- traitement auxiliaire de la claudication intermittente dans la maladie occlusive artérielle périphérique (PAOD, stade II) symptomatique
- traitement auxiliaire du syndrome de Raynaud
- traitement auxiliaire de la baisse de l'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire
- rétinopathies aiguës d'origine vasculaire
- prophylaxie de la céphalée migraineuse
- hypotension orthostatique
- traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique

La dihydroergocristine est un agoniste partiel des alpha-adrénorécepteurs, qui diminue l'activité des centres sympathiques et qui est responsable d'un effet adrénolytique périphérique avec augmentation de la tonicité des parois veineuses. De plus, elle exerce une action pharmacologique sur les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques, conduisant à des effets intéressants sur le métabolisme cérébral. Elle est disponible en association avec la raubasine, qui est un agent adrénolytique et sympatholytique présentant un effet inhibiteur sur les centres sympathiques. Elle entraîne une baisse de la pression artérielle et une amélioration de la circulation sanguine périphérique. Ses effets sont principalement dus à ses propriétés alpha-1 bloquantes. En Europe, la dihydroergocristine est également disponible en association avec l'étofylline.

Parmi les indications approuvées des médicaments contenant de la dihydroergocristine, celles qui entrent dans le champ de la présente procédure de saisine et qui sont approuvées dans au moins un État membre sont les suivantes (la formulation spécifique de l'indication peut varier d'un produit à l'autre):

- traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues)
- traitement auxiliaire de la baisse de l'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire
- rétinopathies aiguës d'origine vasculaire

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) ont soumis toutes les données d'efficacité disponibles issues d'essais cliniques et d'études observationnelles, y compris les données qui sont devenues disponibles depuis l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché. Les titulaires des AMM ont également soumis leurs propres vues d'ensemble et résumés critiques de toutes les déclarations spontanées de réactions fibrotiques (cardiaques avec ou sans hypertension artérielle pulmonaire, pulmonaires, pleurales, péritonéales, rétropéritonéales, etc.) et d'ergotisme survenues avec leurs médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle. Une revue de toutes les autres données disponibles (à savoir des données de la littérature, des données précliniques et d'autres données cliniques, y compris celles issues d'études épidémiologiques), importantes pour l'évaluation du risque de fibrose, a été présentée lorsque cela était possible.

Le CHMP a examiné la totalité des données disponibles relatives à la sécurité et à l'efficacité de la dihydroergocristine.

Efficacité clinique

Les titulaires des AMM ont présenté 27 références bibliographiques pour justifier l'efficacité de la dihydroergocristine dans l'indication «*traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues)*». Parmi ces références, 18 concernaient des essais contrôlés contre placebo, 2 correspondaient à des essais contrôlés contre un agent actif et 7 renvoyaient à des études menées en ouvert.

Parmi les 6 études randomisées, à double insu et contrôlées versus placebo, 5 n'ont pas été considérées comme pertinentes par le CHMP, parce que la définition du diagnostic n'était pas standardisée, qu'aucun critère principal d'efficacité n'avait été choisi lors de l'évaluation multidimensionnelle, que le nombre de patients par groupe était faible (entre 47 et 65) et que la durée du traitement était courte (2 et 3 mois). Les résultats sont hétérogènes et manquent de consistance. Le CHMP a estimé qu'aucune conclusion concernant l'efficacité ne pouvait être tirée sur la base de ces études. L'étude la plus récente (Vellas 1998 - non publiée), qui est devenue disponible après l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché, utilise une définition standardisée du diagnostic (les patients devaient présenter un déficit modéré de la mémoire, avec un score MMSE (*Mini-Mental State Examination*) d'exploration rapide des performances cognitives supérieur à 25 et un score total compris entre 38 et 70 à l'auto-questionnaire de Mac Nair et Kahn évaluant les difficultés rencontrées dans les activités quotidiennes) et définit le critère principal d'évaluation *a priori* (l'auto-questionnaire de Mac Nair et Kahn et le test de Gröber et Buschke). Cependant, dans cette étude répondant à une norme de qualité méthodologique adéquate, une différence non significative entre les groupes dihydroergocristine + raubasine et placebo a été observée.

Il y avait 3 études contrôlées versus placebo, avec une population d'étude de 200 à 240 patients. Sur ces 3 études, les publications de Lazzaroni *et al.* et de Aranda *et al.* indiquaient une supériorité par rapport au placebo, tandis que l'étude de Vellas *et al.* démontrait une efficacité similaire à celle du placebo.

Il existe 2 autres études de Hugonot *et al.* avec une population de 114 à 127 patients, montrant toutes deux une supériorité par rapport au placebo. Dans 6 des études évaluables avec une population de moins de 100 patients, les résultats étaient similaires.

Alors qu'il est convenu que la terminologie médicale utilisée de nos jours et dans le passé est différente et que les données doivent être évaluées en gardant cet aspect à l'esprit, le symptôme clinique de démence résulte de divers processus pathophysiologiques, qui rendent difficile le regroupement et la comparaison des données, en particulier lorsque les études individuelles ont utilisé des critères d'inclusion légèrement différents.

Toutes les données présentées ont été examinées et prises en compte et bien qu'elles puissent être interprétées comme suggérant une efficacité légère de la dihydroergocristine dans le «*traitement du déficit cognitif chronique chez le sujet âgé*», l'efficacité ne peut être considérée comme étant suffisamment démontrée, notamment en raison du manque de consistance des données générées dans les essais plus vastes.

Le CHMP a demandé la réunion d'un groupe scientifique consultatif (GSC) en décembre 2012, au cours de laquelle les experts ont évalué, sur la base de leur expérience clinique, si la substance joue un rôle dans le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues). Le groupe a souligné que l'indication revendiquée n'est plus utilisée en pratique clinique et que d'un point de vue clinique, il n'y a actuellement pas de preuve qu'il y ait un besoin thérapeutique pour cette substance active dans le traitement du déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé.

Pour les indications «*traitement auxiliaire de la baisse de l'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire*» et «*rétinopathies aiguës d'origine vasculaire*», les quelques résultats précliniques présentés concernant les effets de doses topiques de dihydroergocristine ont été considérés par le CHMP comme étant insuffisants pour justifier l'utilisation de la dihydroergocristine comme agent de réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez l'homme ou pour d'autres affections oculaires présumées d'origine vasculaire. En outre, il a été signalé que les instillations topiques de dihydroergocristine n'entrent pas dans le champ de la présente procédure. Le CHMP a également pris note de la position de l'un des titulaires des AMM estimant qu'en raison des limites des données disponibles, l'indication oculaire ne peut être maintenue.

Sécurité clinique

Les dérivés de l'ergot de seigle sont reconnus comme étant capables d'induire une fibrose, en particulier une fibrose des valves cardiaques. Le lien entre la fibrose et l'activation des récepteurs sérotoninergiques, en particulier celle des récepteurs 5-HT_{2B} par les dérivés de l'ergot de seigle, est abondamment décrit dans la littérature. L'agonisme vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2B} induit une réponse proliférative et une mitogénicité des cellules exprimant ce récepteur, qui conduit à la fibrogénèse. Globalement, les différences d'affinité des différents dérivés de l'ergot de seigle pour les récepteurs sérotoninergiques et les doses thérapeutiques utilisées peuvent expliquer les différences observées pour les fréquences de notification des réactions fibrotiques. Par conséquent, même s'il est hautement plausible du point de vue pharmacologique que des dérivés de l'ergot de seigle agissant comme des agonistes du récepteur 5-HT_{2B} puissent induire une maladie "sérotoninergique" des valves similaire à celle induite par des tumeurs carcinoïdes ou des lésions fibrotiques au niveau d'autres tissus, il convient de rappeler que certains dérivés de l'ergot de seigle ne sont pas des agonistes du récepteur 5-HT_{2B}. Par conséquent, d'autres mécanismes d'induction de la fibrose ne peuvent être exclus, ce qui suggère un lien de cause à effet entre la fibrose et l'agonisme vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1B} et également un effet plausible sur le transporteur de la sérotonine.

Les données provenant des cas de fibroses déclarés (n = 12) indiquent une capacité de la dihydroergocristine à induire des réactions fibrotiques, le plus souvent localisées dans la région pulmonaire, compte tenu également de l'amélioration chez certains patients après l'arrêt du produit. Une sous-déclaration peut également être suspectée, car la substance est commercialisée depuis longtemps et parce que la fibrose est déjà mentionnée comme effet indésirable dans les informations sur le produit.

Même si dans certains cas, des traitements constituant des facteurs de confusion (connus pour induire une réaction fibrotique) ont été administrés concomitamment, le lien entre les réactions fibrotiques observées et le traitement par la dihydroergocristine ne peut être exclu. Il convient également de souligner qu'une réduction de l'extension de la plaque fibrotique longtemps après le retrait de la dihydroergocristine, des améliorations après l'interruption du traitement par la dihydroergocristine et une réadministration positive (symptômes survenant de nouveau lors de la réadministration) ont été rapportées. Cela indique un lien causal entre la fibrose et la dihydroergocristine.

De plus, un cas de fibrose rétropéritonéale a été mentionné dans la littérature (concernant la plaque fibrotique) et un scanner réalisé un an après l'arrêt de la dihydroergocristine a révélé une réduction sensible de la plaque fibrotique, que le CHMP a considérée comme constituant un élément en faveur d'un lien causal entre la fibrose rétropéritonéale observée et la dihydroergocristine.

Sur la base de ces données et de la plausibilité pharmacologique, il est considéré que la dihydroergocristine est associée à des réactions fibrotiques. De plus, il convient de souligner la gravité de ces effets indésirables, leur issue fatale possible et le risque accru pour le patient de développer un trouble fibrotique lors d'une utilisation de longue durée conformément aux indications autorisées.

Par ailleurs, sur la base des cas rapportés, une vasoconstriction induite par la dihydroergocristine ne peut être exclue.

Le CHMP a examiné les propositions de mesures de minimisation des risques des titulaires des AMM. Ces propositions comprenaient celles de limiter la durée du traitement dans certaines maladies, de contre-indiquer le produit chez les patients présentant une fibrose préexistante ou en association avec d'autres médicaments, de diffuser une DHPC soulignant le risque et une liste de vérification destinée aux prescripteurs, ainsi que de mener une étude pharmacologique *in vitro* sur l'affinité des sous-groupes de récepteurs 5-HT pour le produit. Bien que certaines des mesures proposées puissent contribuer à identifier les patients présentant une fibrose préexistante, une médication concomitante importante et un risque accru, le comité a signalé qu'elles étaient insuffisantes pour éviter que certains patients développent une fibrose et un ergotisme au cours du traitement.

Globalement, le CHMP était d'avis qu'aucune situation ne pouvait justifier l'exposition d'un patient au risque de fibrose et d'ergotisme au vu des données très limitées concernant l'efficacité.

Rapport bénéfice / risque

Le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dihydroergocristine n'est pas favorable, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, pour le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé

(maladie d'Alzheimer et autres démences exclues), pour le traitement auxiliaire de la baisse de l'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire, ainsi que pour les rétinopathies aiguës d'origine vasculaire.

Motifs de la modification /suspension des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le comité a examiné la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle dans les indications concernées;
- le comité a passé en revue l'ensemble des données présentées par les titulaires des AMM et les conclusions du groupe scientifique consultatif;
- le comité a considéré qu'une association causale potentielle entre des réactions fibrotiques ou un ergotisme et la dihydroergocristine ne peut être exclue. Les données disponibles indiquent effectivement un tel lien causal. La gravité de ces effets indésirables et la possibilité qu'ils aient une issue fatale sont soulignées;
- le comité est d'avis que les preuves d'une efficacité cliniquement importante de la dihydroergocristine dans les indications actuellement évaluées sont très limitées et que par conséquent le bénéfice potentiel pour les patients dans ces indications n'est pas supérieur au risque identifié ci-dessus;
- le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dihydroergocristine:
 - n'est pas favorable pour le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues);
 - n'est pas favorable pour le traitement auxiliaire de la baisse de l'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire;
 - n'est pas favorable pour les rétinopathies aiguës d'origine vasculaire.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CHMP recommande:

- la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la dihydroergocristine mentionnés dans l'annexe I, la suppression des indications ci-dessous dans les informations sur le produit (la formulation spécifique de l'indication peut varier d'un produit à l'autre et d'un pays à l'autre), ainsi que de toute référence pertinente à ces indications dans les informations sur le produit, lorsque d'autres indications thérapeutiques approuvées figurent dans leur autorisation de mise sur le marché:
 - traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues);
 - traitement auxiliaire de la baisse de l'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire;
 - rétinopathies aiguës d'origine vasculaire;
- la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la dihydroergocristine mentionnés dans l'annexe I, dans le cas où aucune autre indication n'est approuvée dans leur autorisation de mise sur le marché. Pour lever la suspension, les titulaires des AMM doivent identifier une population spécifique de patients pour laquelle les bénéfices du produit sont supérieurs au risque identifié.