

Annexe II

**Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes ou de retrait
des autorisations de mise sur le marché, le cas échéant, tenant compte
des indications approuvées pour chaque produit**

Conclusions scientifiques

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

Le 18 juin 2012, la France a entamé 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 suivants : dihydroergocryptine/caféine, dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine et nicergoline. Suite à une étude de pharmacovigilance nationale menée en 2011, de nouvelles notifications spontanées ont signalé l'identification de graves cas de fibrose et d'ergotisme avec certains de ces produits. La France a donc considéré que la preuve d'efficacité limitée ne l'emportait pas sur cette préoccupation de sécurité. Par conséquent, il a été demandé au CHMP de se prononcer sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des dérivés de l'ergot pour les indications ci-dessous :

- Traitement symptomatique de l'altération cognitive et neurosensorielle pathologique et chronique chez les personnes âgées (hormis la maladie d'Alzheimer et autres démences) ;
- Traitement accessoire de la claudication intermittente dans le cadre de l'artériopathie occlusive périphérique symptomatique (AOP de stade II) ;
- Traitement accessoire du syndrome de Raynaud ;
- Traitement accessoire de la perte d'acuité visuelle et des troubles du champ visuel, vraisemblablement d'origine vasculaire ;
- Rétinopathies aiguës d'origine vasculaire ;
- Traitement préventif des migraines ;
- Hypotension orthostatique ;
- Traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique.

La dihydroergocryptine est un alcaloïde de l'ergot présentant une activité agoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2 et une activité agoniste partielle sur les récepteurs D1. Chez le rat, elle active les systèmes enzymatiques antioxydants physiologiquement altérés au cours du vieillissement. Elle est administrée conjointement à la caféine, qui peut améliorer son absorption digestive.

Parmi les indications approuvées des médicaments contenant de la dihydroergocryptine, celles qui sont concernées par cette procédure de saisine et qui sont approuvées dans au moins l'un des États membres, sont les suivantes (la terminologie peut varier d'un produit à l'autre) :

- Traitement symptomatique de l'altération cognitive et neurosensorielle pathologique et chronique chez les personnes âgées (hormis la maladie d'Alzheimer et autres démences) ;
- Traitement accessoire du syndrome de Raynaud.

La dihydroergocryptine, qui fait partie de la catégorie de médicaments contenant des dérivés de l'ergot concernés par cette procédure, est exclusivement approuvée pour les indications susmentionnées en France et uniquement en combinaison avec la caféine depuis 1979. Les produits contenant uniquement de la dihydroergocryptine sont approuvés dans d'autres États membres de l'UE, mais leurs indications n'entrent pas dans le cadre de la présente procédure de saisine (par ex. maladie de Parkinson) ; elles ont donc été exclues de cet examen.

Les détenteurs des autorisations de mise sur le marché (TAMM) ont soumis toutes les données d'efficacité disponibles, obtenues au travers d'essais cliniques et d'études observationnelles, y compris les données disponibles depuis l'octroi de la première autorisation de mise sur le marché. Ils ont également soumis leurs propres présentations et résumés critiques de tous les signalements spontanés de réactions fibrotiques (d'origine cardiaque, avec ou sans hypertension artérielle pulmonaire, pulmonaire, pleurale, péritonéale, rétropéritonéale, etc.) et d'ergotisme survenues avec leurs médicaments contenant des dérivés de l'ergot. Une étude de toutes les autres données disponibles (données de la presse spécialisée, données précliniques et autres données cliniques, y compris les études épidémiologiques) permettant l'évaluation du risque de fibrose a été fournie dans la mesure du possible.

Le CHMP a tenu compte de l'ensemble des données disponibles sur l'innocuité et l'efficacité de la dihydroergocryptine/caféine.

Efficacité clinique

Dans l'ensemble, pour l'indication « Traitement symptomatique de l'altération cognitive et neurosensorielle pathologique et chronique chez les personnes âgées (hormis la maladie d'Alzheimer et autres démences) », les TAMM ont fourni 6 publications (datant de 1983 et 1998) faisant état d'une conception adéquate (randomisée, en double aveugle et contrôlée) pour étayer leur revendication d'efficacité, ainsi qu'une étude sur l'altération cognitive vasculaire qui n'a pas fait l'objet d'un examen approfondi. Le nombre de patients a été considéré comme suffisant dans 4 études (146, 203, 155 et 324 patients) et faible dans deux études (50 et 49 patients). La durée de ces études était courte (2 ou 3 mois) compte tenu de l'indication chronique approuvée. Les patients participant à la plupart de ces études présentaient des symptômes très différents, sans diagnostic standardisé. Dans 2 études, les patients présentaient un diagnostic clinique de syndrome cérébral organique léger (stade 2-3 sur l'échelle de détérioration globale, étude Scarzella) et une détérioration cérébrale sénile précoce sans démence ou dépendance majeure par rapport à l'environnement d'après les critères du DSM-III (étude Babeau). Ce dernier diagnostic n'est plus répertorié dans le DSM-IV-TR. Les résultats étaient hétérogènes et n'ont présenté aucune cohérence d'une étude à l'autre. Globalement, le CHMP a été d'avis que les failles méthodologiques et l'absence de critère principal d'efficacité ne permettaient pas de tirer de conclusions quant à l'efficacité clinique ni d'étayer une indication avec un diagnostic standardisé.

Un groupe consultatif scientifique (GCS) s'est réuni en décembre 2012 à la demande du CHMP, réunion au cours de laquelle les experts ont abordé, en se fondant sur leur expérience clinique, la question de savoir si cette substance jouait un rôle dans le traitement symptomatique de l'altération cognitive et neurosensorielle pathologique et chronique chez les personnes âgées (hormis la maladie d'Alzheimer et autres démences). Le groupe a mis en évidence que les indications revendiquées n'étaient plus d'usage dans la pratique clinique et que, du point de vue clinique, il n'existait actuellement aucune preuve de besoin thérapeutique d'avoir recours à ce principe actif dans le traitement de l'altération cognitive et neurosensorielle chez les personnes âgées.

Pour l'indication « *traitement accessoire du syndrome de Raynaud* », toutes les études soumises pour étayer cette indication ont été considérées par le CHMP comme étant de médiocre qualité méthodologique (non contrôlées, ouvertes, avec un nombre restreint de patients [n=20-37]). Les études incluaient des patients jeunes et âgés (18-78 ans) présentant un acrosyndrome idiopathique. Une seule étude (étude de Vinckier) a évoqué un groupe restreint de patients souffrant d'une maladie systémique associée. Les critères d'efficacité clinique étaient nombreux et hétérogènes, mais aucun critère principal d'efficacité n'était défini. Les études ont principalement évalué les symptômes fonctionnels, les paramètres capillaroscopiques et pléthysmographiques dont la pertinence

clinique a été considérée comme douteuse selon le CHMP. Il semble que le traitement présente un bénéfice chez environ 55 à 75 % des patients, mais le CHMP a conclu que ces résultats étaient en fait difficiles à interpréter du point de vue clinique et n'étaient pas fiables en raison des limites méthodologiques des études. La fiabilité et la pertinence clinique des résultats de l'étude ont donc été remises en question, ce qui a fait obstacle à l'établissement d'une quelconque conclusion en matière d'efficacité du produit.

Innocuité clinique

Les dérivés de l'ergot ont été reconnus comme étant susceptibles d'induire une fibrose, notamment une fibrose des valvules cardiaques. La relation entre fibrose et activation des récepteurs sérotoninergiques, notamment les récepteurs 5-HT_{2B}, par des dérivés de l'ergot, a fait l'objet de nombreuses descriptions dans la littérature. L'effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2B} induit une réponse proliférative et une mitogénicité des cellules exprimant ce récepteur, entraînant ainsi une fibrogenèse. Globalement, l'affinité variable pour les récepteurs sérotoninergiques en fonction des différents dérivés de l'ergot et des doses thérapeutiques utilisées peut expliquer les différences observées en termes de taux de signalement de réactions fibrotiques. Par conséquent, même s'il est tout à fait plausible du point de vue pharmacologique que les dérivés de l'ergot servant d'agonistes du récepteur 5-HT_{2B} puissent induire une pathologie « sérotoninergique » des valvules similaire à celle induite par des tumeurs carcinoïdes ou des lésions fibrotiques d'autres tissus, il convient de rappeler que certains dérivés de l'ergot ne sont pas des agonistes du récepteur 5-HT_{2B}. Par conséquent, il est impossible d'exclure d'autres mécanismes induisant une fibrose, ce qui suggère qu'il existe un lien de causalité entre fibrose et agonisme des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1B}, ainsi qu'un effet possible sur le transporteur de la sérotonine.

Les données obtenues à partir des cas de fibrose signalés (n=3) sont insuffisantes pour pouvoir aboutir à des conclusions définitives, mais le risque ne peut pas être exclu compte tenu de l'amélioration observée à l'arrêt de la dihydroergocryptine/caféine dans l'un des trois cas signalés de fibrose pulmonaire survenus à la dose quotidienne recommandée. Un manque de signalement peut également être suspecté, car la substance est mise sur le marché depuis longtemps et la fibrose est déjà citée comme réaction indésirable au médicament dans la notice du produit.

Les données fournies dans le cadre de la procédure de saisine entamée au terme de l'article 31 en 2007-2008 (EMA/H/A-31/881), portant sur la dihydroergocryptine, ont démontré que plusieurs cas de fibrose pulmonaire, cardiaque ou rétropéritonéale étaient potentiellement associés au traitement par dihydroergocryptine pour la maladie de Parkinson (à un dosage cinq fois supérieur). Il convient de noter que l'un des trois cas de fibrose susmentionnés a été signalé en 2009 (c.-à-d. après finalisation de la saisine précédente), ce qui démontre que les mesures d'atténuation des risques imposées à ce stade ne suffisent pas pour exclure le risque.

D'après les données et en se fondant sur la plausibilité pharmacologique, la dihydroergocryptine est considérée comme associée à des réactions fibrotiques. De plus, la gravité de ces effets indésirables, leur issue potentiellement fatale et le risque accru pour les patients de développer un trouble fibrotique dans le cadre d'une utilisation au long cours conforme aux indications autorisées doivent être soulignés.

Concernant l'ergotisme, plusieurs cas ont été signalés dans la base de données de pharmacovigilance française, où la dihydroergocryptine/caféine était le médicament suspecté de provoquer les symptômes liés à l'ergotisme. L'absence de signalements de ce type, demandés par le TMM, a conduit le CHMP à s'interroger sur la méthode de collecte des données. Compte tenu des divers cas de vasoconstriction signalés et de la structure pharmacologique de ce produit dérivé de l'alcaloïde de l'ergot, l'ergotisme ne peut être exclu.

Le CHMP a étudié les propositions des TAMM relatives aux mesures d'atténuation des risques. Il s'agissait notamment de modifier le mode de prescription, de limiter la durée du traitement dans certains cas, de contre-indiquer le produit chez les patients présentant une fibrose préexistante ou en association avec d'autres médicaments, d'émettre une communication directe aux professionnels de la santé mettant en évidence le risque, d'établir une liste de contrôle pour les prescripteurs et de mener une étude pharmacologique *in vitro* concernant l'affinité au produit des récepteurs de la sous-classe 5-HT. Bien que certaines des mesures proposées puissent aider à identifier les patients présentant une fibrose préexistante, la prise de médicaments concomitante et le risque accru correspondants, le Comité a souligné leur insuffisance pour éviter que certains patients ne développent une fibrose et un ergotisme au cours du traitement.

Dans l'ensemble, le CHMP a été d'avis que rien ne justifiait d'exposer un patient au risque de fibrose et d'ergotisme compte tenu des données très limitées sur l'efficacité.

Rapport bénéfices/risques

Le Comité a conclu que le rapport bénéfices/risques des produits contenant de la dihydroergocryptine/caféine n'était pas favorable conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE pour le traitement symptomatique de l'altération cognitive et neurosensorielle pathologique et chronique chez les personnes âgées (hormis la maladie d'Alzheimer et autres démences) et pour le traitement accessoire du syndrome de Raynaud.

Justification de modification des termes/du retrait des autorisations de mise sur le marché

Compte tenu de ce qui précède,

- Le Comité a tenu compte de la procédure entamée au terme de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant des dérivés de l'ergot dans les indications concernées.
- Le Comité a tenu compte de l'ensemble des données fournies par les TAMM et des conclusions du groupe consultatif scientifique.
- Le Comité a considéré que le lien de causalité potentiel entre réactions fibrotiques ou ergotisme et dihydroergocryptine/caféine ne pouvait être exclu. En effet, les données disponibles indiquent un tel type de lien de causalité. La gravité de ces effets indésirables et leur issue potentiellement fatale sont mises en évidence.
- Le Comité est d'avis que la preuve d'efficacité cliniquement significative de la dihydroergocryptine/caféine dans les indications actuellement en cours d'évaluation est très limitée et que, dès lors, le bénéfice potentiel pour les patients dans ces indications ne l'emporte pas sur le risque identifié ci-dessus.
- Le Comité a considéré que le rapport bénéfices/risques des produits contenant de la dihydroergocryptine/caféine :
 - N'est pas favorable pour le traitement symptomatique de l'altération cognitive et neurosensorielle pathologique et chronique chez les personnes âgées (hormis la maladie d'Alzheimer et autres démences).
 - N'est pas favorable pour le traitement accessoire du syndrome de Raynaud.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CHMP émet les recommandations suivantes :

- Modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la dihydroergocryptine/caféine cités en Annexe I, pour supprimer les indications ci-dessous des Informations sur le produit (la terminologie spécifique de l'indication peut varier d'un produit à l'autre et d'un pays à l'autre), ainsi que de toute référence applicable à ces indications dans les Informations sur le produit lorsqu'il existe d'autres indications thérapeutiques approuvées dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché :
 - Traitement symptomatique de l'altération cognitive et neurosensorielle pathologique et chronique chez les personnes âgées (hormis la maladie d'Alzheimer et autres démences) ;
 - Traitement accessoire du syndrome de Raynaud.
- Retrait de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la dihydroergocryptine/caféine cités en Annexe I dans le cas où aucune autre indication n'est approuvée dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché. Pour lever ce retrait, les TMM doivent identifier une cohorte de patients spécifique pour laquelle les bénéfices du produit sont supérieurs aux risques.