

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 dihydroergotoxine (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 les 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 mis en évidence 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 en matière de 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 doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées concernant les indications mentionnées ci-dessous:

- traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues),
- traitement auxiliaire de la claudication intermittente dans la maladie occlusive artérielle périphérique (MOAP, 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.

Le mésilate de dihydroergotoxine est un alcaloïde de l'ergot, également connu sous le nom mésilate de codergocrine et mésilate d'ergoloïde, qui se compose à parts égales de mésilate de dihydroergocornine, de dihydroergocristine et de dihydroergocryptine. Le mécanisme d'action principal de la dihydroergotoxine et d'autres ergoloïdes n'est pas clair pour le moment. Il agit comme un agoniste des récepteurs dopaminergiques et sérotonergiques et comme un antagoniste des alpha-adrénorécepteurs. La dihydroergotoxine module les taux des neurotransmetteurs synaptiques et augmente le flux sanguin vers le cerveau; à un moment donné, ce dernier mécanisme d'action était supposé être le mode d'action principal, grâce auquel la dihydroergotoxine exerce ses effets cliniques. Parmi les indications approuvées des médicaments contenant de la dihydroergotoxine, 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 chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues),
- 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,
- prophylaxie de la céphalée migraineuse,
- traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique.

La démence et les indications liées à la démence, ainsi que le traitement aigu de la migraine, n'entrent pas dans le champ de la présente procédure de saisine.

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 des données 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 dihydroergotoxine.

Efficacité clinique

Du point de vue de l'efficacité pour l'indication *«traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues)»*, le titulaire de l'AMM a présenté les données par sous-domaines des troubles de la fonction cognitive: insuffisance cérébrovasculaire avec artériosclérose, insuffisance cérébrovasculaire et accident vasculaire cérébral, ainsi que d'autres causes avec insuffisance chez le sujet âgé/sénile, insuffisance primaire ou non précisée par ailleurs et syndrome cérébral organique. Le titulaire de l'AMM a présenté plusieurs articles décrivant des études cliniques d'efficacité, 2 revues (The medical letter, 1974, Mc Donald, 1979) et une revue de Cochrane (2009). La revue de Cochrane n'est pas pertinente pour l'évaluation, car elle porte essentiellement sur la démence et des symptômes correspondant à la démence.

Les publications relatives aux données cliniques sont anciennes (de 1971 jusqu'en 1995). La majorité des articles ne sont pas pertinents (publications non présentées, études en ouvert, non contrôlées contre placebo et/ou avec utilisation par voie intraveineuse du mésilate de dihydroergotoxine).

Pendant l'examen, le titulaire de l'AMM a suggéré de limiter l'indication au *«traitement symptomatique du déficit cognitif chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues)»*. Parmi les 19 études cliniques présentées comme justificatives de cette indication restreinte et qui incluaient des populations hétérogènes, certaines n'ont pas montré d'effets significatifs de la dihydroergotoxine. Dans d'autres, seulement certains points sur l'échelle d'évaluation de l'efficacité étaient améliorés de façon significative. Des problèmes tels qu'un niveau élevé de sorties d'étude, des

critères d'évaluation peu clairs ou subjectifs et un faible nombre de patients, ont également empêcher de tirer une conclusion quant à l'efficacité sur la base de ces données.

Le diagnostic et la détermination de l'origine des déficits cognitifs sont des tâches difficiles pour la médecine moderne. Avec les outils actuels d'évaluation des patients, la distinction entre déficit cognitif léger ou modéré et premier stade de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences est difficile à faire. Dans ces cas, l'administration de dihydroergotoxine peut retarder l'administration d'un traitement appropriée pour la démence.

Le CHMP a noté que les patients inclus dans les études présentaient différents symptômes ou diagnostic putatif, l'effet a été évalué principalement à l'aide de scores subjectifs, les symptômes observés étaient très hétérogènes et les résultats n'étaient pas cohérents pour l'ensemble des études et les données à long terme ne sont pas en faveur d'un effet de la dihydroergotoxine par comparaison avec un placebo. Par conséquent, le CHMP était d'avis qu'aucune conclusion ne pouvait être tirée sur l'efficacité de la dihydroergotoxine en tant que «traitement symptomatique d'appoint du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues)» ou dans une autre indication.

De plus, à la demande du CHMP, un groupe scientifique consultatif (GSC) a été réuni en décembre 2012, dont les experts ont discuté, sur la base de leur expérience clinique, la question de savoir si cette substance joue un rôle dans le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues). Le groupe a souligné le fait 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 dans le traitement du déficit cognitif et neurosensoriel chez le sujet âgé.

Pour l'indication *«traitement auxiliaire du syndrome de Raynaud»*, le CHMP a noté que l'indication revendiquée par le titulaire de l'AMM est la maladie vasculaire périphérique et que dans certains États membres le traitement auxiliaire du syndrome de Raynaud est approuvé pour la dihydroergotoxine en tant que partie de cette indication plus générale (à savoir «maladie vasculaire périphérique»). Toutefois, les études présentées portaient sur l'évaluation de la dihydroergotoxine orale dans des maladies veineuses très hétérogènes: insuffisance périphérique et cérébrovasculaire, eczéma variqueux chronique, ulcères, varices, insuffisance veineuse, lésions vasculaires cérébrales, thrombophlébite des veines superficielles, syndromes post-thrombophlébite. Ces études étaient de mauvaise qualité méthodologique: non contrôlées, en ouvert et sans aucun critère principal bien défini d'évaluation de l'efficacité. Par conséquent, il n'a pas été possible pour le CHMP de tirer des conclusions scientifiques concernant le bénéfice de la dihydroergotoxine dans la maladie vasculaire périphérique sur la base de ces résultats d'études ni, par voie de conséquence, aucune conclusion pour le traitement auxiliaire du syndrome de Raynaud.

Pour l'indication *«traitement auxiliaire de la baisse de l'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire»*, sept études cliniques ont été présentées. Toutes ces anciennes études souffraient de défauts méthodologiques. Cinq d'entre elles étaient non contrôlées, en ouvert, sans aucun critère principal bien défini d'évaluation de l'efficacité et elles ont été menées chez des patients

présentant des troubles oculaires hétérogènes. Les deux études comparatives décrites par le titulaire de l'AMM (Orma, 1958 et Vannas, 1958) étaient de mauvaise qualité méthodologique; en outre, aucune information n'est disponible concernant la conception exacte ou la randomisation dans les différents groupes testés. De plus, toutes deux incluaient un faible nombre de patients (n = 48 et n = 62), étaient des études de courte durée (respectivement 1 à 5 mois et 8 mois), durées considérées comme inappropriées pour évaluer les résultats de maladies évoluant lentement. Sur la base de l'ensemble de la documentation fournie, le CHMP a conclu que les études souffrent de défauts méthodologiques substantiels, qui empêchent toute conclusion concernant l'efficacité du produit.

Pour l'indication «*prophylaxie de la céphalée migraineuse*», deux publications décrivent une étude à double insu, active, non contrôlée contre placebo, de l'effet de la dihydroergocryptine (la dihydroergotoxine est composée de dihydroergocryptine pour un tiers) comparé à celui du propranolol et de la flunarizine. Bien que le propranolol et la flunarizine soient reconnus dans la prophylaxie de la migraine, l'absence de groupe placebo ne permet pas de conclure quant à l'efficacité de la dihydroergotoxine dans la prophylaxie de la migraine.

De plus, à la demande du CHMP, un groupe scientifique consultatif (GSC) a été réuni en décembre 2012, dont les experts ont discuté, sur la base de leur expérience clinique, la question de savoir si cette substance joue un rôle dans la prophylaxie de la céphalée migraineuse. Sur la base de l'expérience clinique, le groupe a considéré qu'il n'existe pas de population spéciale qui pourrait bénéficier du traitement par ce principe actif dans la prophylaxie de la céphalée migraineuse. Par conséquent, le groupe était d'avis qu'il n'y a pas de population clairement définie, qui répond de façon non satisfaisante au traitement prophylactique standard de la migraine, pour laquelle il existe un besoin thérapeutique de cette substance comme traitement alternatif/de dernière intention.

Aucune donnée n'a été soumise à l'appui de l'indication «*traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique*» et par conséquent aucune conclusion concernant l'efficacité n'a pu être tirée par le CHMP.

Sécurité clinique

Il est reconnu que les dérivés de l'ergot sont capables d'induire une fibrose, en particulier une fibrose de la valve cardiaque. La relation entre la fibrose et l'activation des récepteurs sérotoninergiques, en particulier des récepteurs 5-HT_{2B}, par les dérivés de l'ergot est largement décrite 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 fibrogenèse. Globalement, l'affinité variable pour les récepteurs sérotoninergiques avec les différents dérivés de l'ergot et les doses thérapeutiques utilisées peuvent expliquer les différences observées pour les taux de notification de réactions fibrotiques. Par conséquent, même s'il est pharmacologiquement hautement plausible que les dérivés de l'ergot agissant en tant qu'agonistes des récepteurs 5-HT_{2B} peuvent induire une maladie «sérotonergique» des valves, 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 des récepteurs 5-HT_{2B}. Par conséquent, d'autres mécanismes induisant une fibrose ne peuvent être exclus, ce qui suggère un

lien causal entre la fibrose et l'agonisme des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1B} et également un effet plausible sur le transporteur de la sérotonine.

Les données des cas déclarés de fibrose (n = 9) sont limitées pour tirer des conclusions fermes; cependant, la capacité de la dihydroergotoxine d'induire des réactions fibrotiques, localisées dans les régions rétropéritonéale, pulmonaire et cardiaque, ne peut être exclue, notamment sur la base de l'absence de toute autre étiologie pour certains des cas évalués et du mécanisme d'action des dérivés de l'ergot. En outre, trois des neuf cas ont été signalés durant l'enquête française de pharmacovigilance menée en 2011, qui montre que les mesures de minimisation des risques actuellement en place sont insuffisantes pour prévenir le risque de réactions fibrotiques.

De plus, la dihydroergotoxine est composée de dihydroergocryptine et de dihydroergocristine, qui sont également considérées comme étant associées à une induction de réactions fibrotiques.

Sur la base de ces données et de la plausibilité pharmacologique, la dihydroergotoxine est considérée comme étant associée à des réactions fibrotiques. En outre, la sévérité de ces effets indésirables, leur possible issue fatale et le risque accru pour le patient de développer un trouble fibrotique, lors d'une utilisation de longue durée conformément aux indications autorisées, doivent être soulignés.

Aucun cas d'ergotisme n'a été signalé; cependant, le CHMP a mis en question le caractère approprié de la méthode de collecte de données (qui était non exhaustive et donc peu convaincante). Plus précisément, le CHMP a déclaré qu'en outre le terme «ergotisme», d'autres termes préférés sont également liés à des symptômes d'ergotisme (p. ex. paresthésie, fourmillements, picotements, ischémie intestinale/cérébrovasculaire/périphérique/de la langue, angine de poitrine, coronaropathie, douleur thoracique, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, sensation de froid, thrombose, accident vasculaire cérébral, gangrène, nécrose, vasoconstriction/vasospasme, cyanose, myalgie, crampes musculaires, douleurs dans les extrémités, vertiges, hypoesthésie, engourdissement, maux de tête, confusion, hallucinations). De plus, des cas sévères de symptômes de vasoconstriction périphérique ont été rapportés dans la littérature.

Le CHMP a examiné les propositions de mesures de minimisation des risques des titulaires des AMM. Elles comprenaient la modification du statut de prescription, la réduction de la durée de traitement dans certaines maladies, la contre-indication du produit chez les patients présentant une fibrose préexistante ou associée à d'autres médicaments, la diffusion d'une DHPC soulignant le risque, une liste de vérification pour les prescripteurs, ainsi qu'une étude pharmacologique *in vitro* de l'affinité des récepteurs des sous-classes 5-HT pour le produit. Bien que certaines des mesures proposées puissent aider à identifier les patients ayant une fibrose préexistante, des traitements concomitants importants et un risque accru, le comité a indiqué qu'elles sont insuffisantes pour éviter que certains patients développent une fibrose et un ergotisme pendant le traitement.

Globalement, le CHMP était d'avis qu'aucune situation ne pouvait justifier l'exposition d'un patient à un 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 dihydroergotoxine 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 chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues), pour le traitement auxiliaire du syndrome de Raynaud, pour le traitement auxiliaire de la baisse de l'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire, pour la prophylaxie de la céphalée migraineuse et pour le traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique.

Procédure de réexamen

Suite à la l'adoption de l'avis du CHMP lors de la réunion du CHMP de juin 2013, une demande de réexamen a été reçue de l'un des titulaires d'AMM concerné par la procédure. L'objet du réexamen portait essentiellement sur la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la dihydroergotoxine dans l'indication restreinte proposée par le titulaire de l'AMM, formulée comme suit: *«traitement symptomatique du déficit cognitif chez le sujet âgé, maladie d'Alzheimer et démences exclues»*.

Le CHMP a passé en revue toutes les données disponibles présentées à l'appui du bénéfice et de la sécurité de la dihydroergotoxine et a examiné l'indication restreinte ci-dessus proposée par le titulaire de l'AMM.

Le CHMP a souligné le fait que les termes *«déficit cognitif chronique, maladie d'Alzheimer et autres démences exclues»* ne sont pas considérés comme étant une définition généralement acceptée d'un état pathologique destiné à bénéficier du traitement.

Le CHMP a répété que les études présentées à l'appui de l'efficacité de la dihydroergotoxine ont été publiées dans les années soixante-dix et quatre-vingts, avec le risque de biais de publication qui en résulte, et présentent plusieurs limites. En effet, l'hétérogénéité des études soumises est telle qu'aucune conclusion ferme ne peut être tirée. Le CHMP a jugé que ces études n'apportent pas de preuve robuste étayant l'efficacité de la dihydroergotoxine dans la population cible proposée. En outre, le fait que ces études aient été réalisées il y a des nombreuses années suscite des réserves méthodologiques, au vu des avancées dans le domaine des méthodes de recherches cliniques et des modifications de la définition des démences et des états de prédémence au fil du temps. Il subsiste donc une incertitude quant à la question de savoir si la population sur laquelle ont porté les études cliniques choisies est représentative de l'indication proposée. Par conséquent, les réserves concernant l'hétérogénéité de la population étudiée subsistent. De plus, les résultats positifs des rapports font état d'une amélioration de différents paramètres sur des échelles destinées à saisir des aspects importants de la cognition déficitaire. Les échelles d'évaluation utilisées reposaient largement sur une évaluation subjective et non sur la réalisation de tests formels. Les résultats pour les différents éléments compris dans ces outils d'évaluation varient considérablement d'une étude à l'autre et aucune conclusion générale ne peut être tirée ni sur l'ampleur des effets possibles ni sur l'importance clinique.

Au vu des éléments ci-dessus, le CHMP était d'avis que les études soumises ne permettaient pas de démontrer que la dihydroergotoxine exerce un effet cliniquement important chez les patients souffrant de déficit cognitif.

Le CHMP a noté que l'incidence des effets indésirables (à savoir la fibrose rétropéritonéale, la fibrose pulmonaire, la valvulopathie cardiaque, l'ergotisme) signalés par le titulaire de l'AMM pour la dihydroergotoxine est faible. Cependant, le CHMP a également noté que le titulaire de l'AMM a fourni des informations uniquement pour son produit (Hydergine) et qu'une sous-déclaration est probable. Le CHMP a considéré que, bien que le risque de réactions fibrotiques et d'ergotisme associé à la dihydroergotoxine soit rare, il est établi et il s'agit d'événements indésirables graves pouvant avoir une issue fatale.

Le CHMP a pris note des mesures de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM. Globalement, le CHMP a répété que les mesures de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM ne sont pas considérées par le comité comme réduisant efficacement le risque de réactions fibrotiques et d'ergotisme. Des réactions fibrotiques ont été associées à l'utilisation de longue durée des dérivés de l'ergot et bien que la fréquence de signalement pour la dihydroergotoxine soit faible, le risque est suffisamment grave pour ne pas pouvoir être ignoré, en particulier au vu de son utilisation possible en traitement de longue durée et dans une large population de patients.

De plus, le CHMP avait demandé une nouvelle réunion du groupe scientifique consultatif (GSC), qui s'est tenue le 16 octobre 2013. Le GSC a convenu à l'unanimité qu'il n'y a pas d'entité clinique distincte pour l'indication de déficit cognitif démences exclues, que les critères de diagnostic et les définitions ont changé avec le temps et que cette formulation ne correspond pas à un groupe cliniquement défini actuel. Le GSC a par ailleurs estimé que les preuves présentées par le titulaire de l'AMM étaient de mauvaise qualité. Du point de vue du GSC, il n'est pas exclu *a priori* que le médicament puisse être efficace dans un sous-groupe de patients bien défini selon les critères actuels, mais cela ne peut pas être déterminé sur la base des informations fournies, qui incluent une population de patients et des paramètres pour les résultats de l'étude hautement hétérogènes. En général, l'étude d'un médicament aux stades prodromiques d'une démence devrait démontrer une amélioration de la fonction cognitive et de plus un ralentissement de l'évolution vers la démence. Globalement, le GSC n'a pas approuvé les définitions de l'indication et de la population cible proposées par le titulaire de l'AMM.

Au vu des éléments ci-dessus, le comité a estimé qu'il y a un risque de réactions fibrotiques rares mais graves et d'ergotisme associé au traitement par la dihydroergotoxine. Le comité est d'avis que les preuves d'une efficacité cliniquement importante de la dihydroergotoxine dans l'indication proposée «*traitement symptomatique du déficit cognitif chez le sujet âgé, maladie d'Alzheimer et démences exclues*» sont très limitées. Par conséquent, le bénéfice démontré pour les patients dans l'indication proposée n'est pas supérieur au risque identifié ci-dessus. Les mesures de minimisation du risque proposées n'ont pas été considérées par le comité comme réduisant efficacement le risque pour les deux réactions soulignées (fibrose et ergotisme) dans l'indication élargie proposée par le titulaire de l'AMM. Par conséquent, le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dihydroergotoxine dans le «*traitement symptomatique du déficit cognitif chez le sujet âgé, maladie d'Alzheimer et démences exclues*» n'est pas favorable.

Motifs de la suspension / modification 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 pris en considération l'ensemble des données soumises et les motifs présentés par les titulaires des AMM, ainsi que les résultats des groupes scientifiques consultatifs;
- le comité a estimé qu'un lien causal potentiel entre des réactions fibrotiques ou l'ergotisme et la dihydroergotoxine ne peut être exclu. Les données disponibles indiquent en effet un tel lien causal. La gravité de ces effets indésirables et leur issue fatale possible sont soulignées;
- le comité est d'avis que les preuves d'une efficacité cliniquement importante de la dihydroergotoxine dans les indications actuellement évaluées, ainsi que dans l'indication proposée par le titulaire de l'AMM lors du réexamen, sont très limitées et que par conséquent le bénéfice potentiel pour les patients dans ces indications est inférieur au risque identifié ci-dessus;
- le comité a maintenu son avis selon lequel le rapport bénéfice/risque des produits contenant de la dihydroergotoxine:
 - n'est pas favorable pour le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues) et dans la dernière indication proposée «*traitement symptomatique du déficit cognitif chez le sujet âgé, maladie d'Alzheimer et démences exclues*»;
 - n'est pas favorable pour le traitement auxiliaire du syndrome de Raynaud;
 - 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 la prophylaxie de la céphalée migraineuse;
 - n'est pas favorable pour le traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique,

en conséquence, le CHMP a maintenu son avis du 27 juin 2013 et donc, 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 dihydroergotoxine mentionnés dans l'annexe I, pour supprimer les 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 toute référence pertinente à ces indications, lorsqu'il existe d'autres indications thérapeutiques qui figurent dans leur autorisation de mise sur le marché:
 - traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues),

- 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,
- prophylaxie de la céphalée migraineuse,
- traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique;
- la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la dihydroergotoxine mentionnés dans l'annexe I, si aucune autre indication n'est approuvée dans leur autorisation de mise sur le marché. Afin de lever la suspension, les titulaires des AMM doivent identifier une population spécifique de patients dans laquelle les bénéfices du médicament sont supérieurs aux risques.