

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 nicergoline (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 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 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

La nicergoline est un dérivé semi-synthétique de l'ergoline, qui semble avoir les effets suivants: (i) en tant qu'antagoniste des alpha 1-adrénorécepteurs, elle induit une vasodilatation et augmente la circulation artérielle; (ii) elle améliore la fonction des neurotransmetteurs cholinergiques et catécholaminergiques; (iii) elle inhibe l'agrégation plaquettaire; (iv) elle favorise l'activité métabolique, d'où une utilisation accrue d'oxygène et de glucose et (v) elle possède des propriétés neurotrophiques et anti-oxydantes.

Parmi les indications approuvées des médicaments contenant de la nicergoline, 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 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

Les démences et les indications liées aux démences sont exclues du 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 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 nicergoline.

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)»*, les données d'efficacité fournies provenaient principalement de publications d'études menées chez des patients atteints de démence (maladie d'Alzheimer, démence par infarctus multiples, démence vasculaire, maladie de Parkinson, etc.), alors que la démence est exclue du champ de la présente procédure de saisine.

Globalement, les conceptions des études étaient adéquates (études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo), les diagnostics étaient posés conformément aux critères de classification applicables au moment de la réalisation des études, les échelles principales d'évaluation de l'efficacité étaient définies *a priori* (scores MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Les résultats montrent une différence statistiquement significative entre la nicergoline et le placebo en faveur de la nicergoline.

Les titulaires des AMM considèrent que l'examen le plus complet de l'efficacité de la nicergoline a été effectué dans le cadre d'une méta-analyse réalisée en 2008 par Winblad *et al.* En effet, cette publication décrit la méta-analyse de 13 études en double aveugle, contrôlées versus placebo et randomisées, menées par la Collaboration Cochrane en 2001. Cet examen de l'efficacité de la nicergoline a été réalisé chez des patients présentant une démence légère à modérée et se situe par conséquent elle aussi hors du champ de la présente procédure.

Le CHMP a noté qu'aucune des études n'était conçue pour traiter de l'indication spécifique en question (*traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues)*) et que de plus les données sont affaiblies par des biais de publication et des changements dans la façon de comprendre les critères corrects d'établissement des diagnostics actuels.

Les titulaires des AMM ont par ailleurs fourni des informations sur six études cliniques comparatives portant sur l'insuffisance cérébrale sénile et une brève description d'une étude non comparative, ainsi que trois études observationnelles à l'appui de l'efficacité de la nicergoline dans l'indication spécifique de *«traitement symptomatique de l'insuffisance cognitive légère d'origine vasculaire chez le sujet âgé»*. Le CHMP a estimé que globalement, sur la base de ces données, il existe quelques preuves d'effets positifs de la nicergoline sur la cognition et le comportement des patients souffrant d'insuffisance cérébrale sénile de différentes origines. Cependant, l'importance clinique est inconnue. Compte tenu des informations limitées présentées, provenant de ces études (seuls des résumés de ces études ont été fournis), des critères peu clairs d'inclusion/exclusion et des analyses statistiques qui ont été utilisés, aucune conclusion ne peut être tirée des données présentées.

En conséquence, le CHMP a jugé qu'aucune conclusion sur l'efficacité de la nicergoline dans le *«traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues)»* ne peut être tirée à partir des données présentées.

En outre, 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 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 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 chez le sujet âgé.

Pour l'indication *«traitement auxiliaire de la claudication intermittente dans la maladie occlusive artérielle périphérique (MOAP, stade II) symptomatique»*, aucune donnée n'a été présentée et le CHMP a donc considéré l'indication comme non justifiée.

Pour l'indication *«traitement auxiliaire du syndrome de Raynaud»*, les études soumises n'évaluaient pas réellement la nicergoline chez des patients répondant à cette indication spécifique, mais ont été menées plutôt chez des patients présentant une artériopathie périphérique. La population était âgée et souffrait de claudication intermittente. Cela ne reflète pas exactement l'indication étayée par les titulaires des AMM. Cependant, le CHMP a examiné si certaines de ces études pouvaient servir à étayer

l'indication «*traitement auxiliaire de la claudication intermittente dans la maladie occlusive artérielle périphérique (MOAP, stade II) symptomatique*». Les études présentées évaluaient la nicergoline pour l'utilisation orale ou parentérale, sur des critères hétérogènes d'évaluation de l'efficacité, tels que : sensibilité au froid, circulation sanguine périphérique, distance parcourue, douleur, qualité de vie. La majorité des études devenues disponibles après l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché étaient très anciennes et d'une qualité méthodologique médiocre, avec notamment une absence de randomisation et un faible nombre de patients. Par conséquent, la fiabilité et l'importance clinique de ces études sont discutables. Le CHMP a donc estimé que ces défauts méthodologiques considérables empêchent de tirer une quelconque conclusion concernant l'efficacité de la nicergoline (orale ou parentérale) dans l'indication de syndrome de Raynaud et plus largement dans celles de troubles de la circulation périphérique.

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*», le CHMP a noté que les résultats cliniques positifs (en particulier en ce qui concerne l'amélioration de l'acuité visuelle) étaient décrits principalement dans une étude de longue durée en ouvert, dans le contexte d'une pratique ophtalmologique ambulatoire, qui concernait 213 patients présentant des pathologies hétérogènes (p. ex., dégénérescence rétinienne, maladies inflammatoires de la rétine et du nerf optique, oblitération des vaisseaux veineux et artériels, glaucome, etc.) (Hasslinger, 1986). Des améliorations de l'acuité visuelle ont également été rapportées dans l'étude de Ganescu (46 patients souffrant de maladies oculaires diverses), mais cette étude n'était pas comparative. Par conséquent, malgré les conclusions positives des auteurs concernant l'amélioration de l'acuité visuelle sous traitement par la nicergoline, le CHMP a considéré qu'en l'absence de comparaison avec un groupe témoin placebo, aucune conclusion fiable ne peut être tirée de ces résultats cliniques faisant référence à des données hétérogènes basées sur de petites séries de patients souffrant de maladies oculaires diverses. En conclusion, le CHMP a estimé que quelques études présentent des résultats positifs dans les populations testées, mais au vu des insuffisances méthodologiques, la fiabilité et l'importance clinique des résultats sont discutables. Par conséquent, aucune des études ne peut être considérée comme étayant de façon concluante la preuve de l'efficacité dans les indications évaluées.

Pour l'indication «*prophylaxie de la céphalée migraineuse*», les données disponibles pour la céphalée migraineuse proviennent d'études menées en ouvert chez un petit nombre de patients (40 et 17 patients).

Quarante (40) patients souffrant de migraine ont été évalués dans une étude clinique en ouvert, qui est devenue disponible après l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). La majorité d'entre eux ont été traités antérieurement par différents antimigraineux, comme la dihydroergotamine, le pizotifène et le propranolol, avec des effets non satisfaisants. Lors de l'admission dans l'étude, les patients souffraient de 1 à 3 crises par semaine. Les patients ont reçu 10 mg de nicergoline trois fois par jour pendant les 10 premiers jours, puis 5 mg trois fois par jour pendant 3 à 5 semaines. Un soulagement total des crises de migraine a été obtenu chez 45 % des patients, tandis qu'une diminution des crises de migraine d'au moins 50 % est intervenue chez 18 % des patients. La nicergoline a également été administrée à 17 patients souffrant de migraines pour la prévention des crises (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Dans 8 cas, une rémission complète a été obtenue et dans 3 cas la fréquence et l'intensité des crises ont été réduites de façon significative. Dans 6 cas, le traitement a été efficace. Le CHMP a jugé ces données insuffisantes pour conclure à une efficacité bénéfique de la nicergoline dans la prophylaxie de la céphalée migraineuse.

De plus, le CHMP a demandé la réunion d'un groupe scientifique consultatif (GSC) en décembre 2012, au cours de laquelle les experts ont discuté, sur la base de leur expérience clinique, de la question de savoir si la 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 cette substance active dans la prophylaxie de la céphalée migraineuse. Par conséquent, le groupe a estimé qu'il n'y a pas de population clairement définie, qui répond de façon non satisfaisante au traitement standard de prophylaxie de la migraine, pour laquelle il existe un besoin thérapeutique de cette substance comme traitement alternatif/de dernière intention.

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.

Un total de 30 cas concernant des événements fibrotiques ont été rapportés. La principale localisation de la fibrose est préférentiellement la région pulmonaire et également les régions rétropéritonéale et cardiaque.

Quatre cas d'événements fibrotiques ont été exclus de l'analyse. Des informations insuffisantes ont été rapportées dans cinq cas, empêchant toute évaluation sensée.

Parmi les 21 cas restants, un lien entre la nicergoline et l'événement fibrotique ou un événement fibrotique potentiel n'a pu être exclu. Dans ces cas, l'événement est survenu 5 mois à 30 ans après le traitement par la nicergoline et chez des patients âgés de 59 à 90 ans. Il s'est avéré que ces réactions, lorsqu'elles étaient documentées, étaient survenues avec la dose quotidienne recommandée.

Concernant les cas de réactions pulmonaires, il apparaît que le nombre de cas et l'amélioration observée après l'arrêt de la nicergoline dans 10 cas sans facteur de confusion sont en faveur d'un rôle causal de la nicergoline, en particulier dans 5 cas dans lesquels l'amélioration a également été confirmée par une radiographie ou un scanner. L'amélioration, lorsqu'elle était documentée, était observée entre 3 et 10 mois après l'arrêt de la nicergoline, sans traitement corticoïde dans quatre cas.

En ce qui concerne la fibrose péritonéale et cardiaque, le CHMP a estimé que le rôle causal de la nicergoline ne peut être exclu. Le CHMP a noté qu'une sous-déclaration des événements indésirables peut également être suspectée, étant donné que :

- un effet indésirable d'un médicament contenant une substance commercialisée depuis longtemps est en général moins signalé,
- la fibrose est également une réaction lente et insidieuse, qui survient après une longue période de traitement et dont le diagnostic est tardif.

En conclusion, au vu des cas signalés pour une réaction dont le diagnostic précoce est difficile à établir (symptômes apparaissant tardivement) et qui fait sans doute l'objet d'une sous-déclaration, de l'utilisation du médicament à une posologie approuvée, ajoutés à un profil pharmacologique plausible, la nicergoline est considérée comme étant associée à un risque de réactions fibrotiques. De plus, le fait que la fibrose soit une réaction grave mettant en jeu le pronostic vital, observée après une période prolongée de traitement par la nicergoline (un médicament utilisé dans des indications nécessitant des durées de traitement longues), a un impact sur le profil bénéfice-risque des produits. De plus, des cas récents ont été identifiés au cours de l'enquête française menée en 2011, montrant que les mesures de minimisation des risques actuellement en place sont insuffisantes pour éviter le développement de réactions fibrotiques.

Concernant l'ergotisme, il n'y avait pas de cas identifié dans la base de données de sécurité des titulaires des AMM, pour lequel le terme préféré ergotisme est associé à la nicergoline. Néanmoins, les titulaires des AMM ont également fourni une analyse concernant toutes les déclarations spontanées des 40 dernières années (n = 390, y compris 205 cas non confirmés médicalement). Dans 90 cas, elles contenaient des termes pouvant indiquer des symptômes d'ergotisme, tels que paresthésie, fourmillements, picotements, ischémie intestinale/cérébrovasculaire/périphérique/de la langue, angine de poitrine, coronaropathie, douleur thoracique, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, sensation de froid, thrombose, attaque cérébrale, gangrène, nécrose, vasoconstriction/vasospasme, cyanose, myalgie, crampes musculaires, douleur des extrémités, vertige, hypoesthésie, engourdissement, céphalée, confusion, hallucinations. Par conséquent, le CHMP a estimé qu'il est impossible d'exclure la possibilité que ces symptômes correspondent effectivement au développement d'un ergotisme.

Le CHMP a examiné la proposition de mesures de minimisation des risques des titulaires des AMM : l'inclusion d'informations relatives à la fibrose et à l'ergotisme dans la rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit. Cependant, fournir des informations sur ces événements est insuffisant pour éviter que certains patients développent une fibrose et un ergotisme pendant le traitement.

Globalement, le CHMP a estimé 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 conclu que le rapport bénéfice/risque des produits contenant de la nicergoline 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 de la claudication intermittente dans la maladie occlusive artérielle périphérique (MOAP, stade II) symptomatique, 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 les rétinopathies aiguës d'origine vasculaire et pour la prophylaxie de la céphalée migraineuse.

Motifs de la suspension / de la 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;
- 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'un lien causal potentiel entre des réactions fibrotiques ou un ergotisme et la nicergoline ne peut être exclu. 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 estime que les preuves d'une efficacité cliniquement importante de la nicergoline 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 nicergoline:
 - 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);
 - n'est pas favorable pour le traitement auxiliaire de la claudication intermittente dans la maladie occlusive artérielle périphérique (MOAP, stade II) symptomatique;
 - 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 les rétinopathies aiguës d'origine vasculaire;
 - n'est pas favorable pour la prophylaxie de la céphalée migraineuse.

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

- la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la nicergoline 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 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;
- la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la nicergoline 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 dans laquelle les bénéfices du produit sont supérieurs au risque.