

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio o della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, ove pertinente, tenendo in considerazione le indicazioni approvate per ciascun prodotto

Conclusioni scientifiche

Riassunto complessivo della valutazione scientifica di medicinali contenenti nicergolina (vedere Allegato I)

Il 18 gennaio 2012, la Francia ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i seguenti medicinali contenenti derivati dell'ergot: diidroergocriptina/cafeina, diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina e nicergolina. Dopo un riesame della farmacovigilanza nazionale tenuto nel 2011, sono state segnalate nuove spontanee notificazioni di alcuni gravi casi di fibrosi ed ergotismo identificati con alcuni di tali prodotti e la Francia ha considerato che questo timore sulla sicurezza non è superato dalle limitate prove di efficacia. È stato pertanto richiesto al CHMP di fornire il suo parere se debbano essere mantenute, variate, sospese o revocate le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti derivati dell'ergot in relazione alle indicazioni nel seguito menzionate:

- trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico nell'anziano (escluso il morbo di Alzheimer e le altre demenze)
- trattamento ausiliario della claudicatio intermittens nell'arteriopatia oclusiva periferica sintomatica (PAOD Stadio II)
- trattamento ausiliario della sindrome di Raynaud
- trattamento ausiliario della diminuzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo presumibilmente di origine vascolare
- retinopatie acute di origine vascolare
- profilassi della cefalea emicranica
- ipotensione ortostatica
- trattamento sintomatico di insufficienza veno-linfatica

La nicergolina è un derivato semisintetico dell'ergolina che sembra avere un'azione: (i) come antagonista degli α_1 -adrenocettori, induce la vasodilatazione e aumenta il flusso sanguigno arterioso; (ii) potenzia la funzione dei neurotrasmettitori colinergico e catecolaminergico; (iii) inibisce l'aggregazione piastrinica; (iv) promuove l'attività metabolica, con un conseguente aumento dell'utilizzo di ossigeno e glucosio; e (v) ha proprietà neurotrofiche e antiossidanti.

Delle indicazioni approvate dei medicinali contenenti nicergolina, quelle che rientrano in questa procedura di deferimento e che sono state approvate in almeno uno Stato membro sono le seguenti (la terminologia specifica dell'indicazione può variare da prodotto a prodotto):

- trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico nell'anziano (escluso il morbo di Alzheimer e le altre demenze)
- trattamento ausiliario della claudicatio intermittens nell'arteriopatia oclusiva periferica sintomatica (PAOD Stadio II)
- trattamento ausiliario della sindrome di Raynaud
- trattamento ausiliario della diminuzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo presumibilmente di origine vascolare
- retinopatie acute di origine vascolare
- profilassi della cefalea emicranica

La demenza e le indicazioni correlate alla demenza sono escluse dall'ambito della presente procedura di deferimento.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) hanno presentato tutti i dati di efficacia disponibili dalle sperimentazioni cliniche e dagli studi osservazionali, inclusi i dati che sono stati resi disponibili dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno anche presentato le loro personali visioni d'insieme e sommari critici in merito a tutte le segnalazioni spontanee di reazioni fibrotiche (cardiache con o senza ipertensione polmonare arteriosa, polmonare, pleurica, peritoneale, retroperitoneale, ecc.) e di ergotismo con medicinali contenenti derivati dell'ergot. È stato fornito ove possibile un riesame di tutti gli altri dati disponibili (cioè dati di letteratura, dati pre-clinici, ed altri dati clinici inclusi gli studi epidemiologici) rilevanti per la valutazione del rischio di fibrosi.

Il CHMP ha tenuto conto della totalità dei dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia della nicergolina.

Efficacia clinica

Per quanto riguarda l'efficacia per l'indicazione "*trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico nell'anziano (escluso il morbo di Alzheimer e altre demenze)*", i dati di efficacia sono stati principalmente forniti da pubblicazioni di studi condotti su pazienti affetti da demenza (morbo di Alzheimer, demenza multi-infartuale, demenza vascolare, morbo di Parkinson, ecc.), anche se la demenza è esclusa dall'ambito di questa procedura di deferimento.

Complessivamente, i disegni degli studi erano adeguati (randomizzati, in doppio cieco, con controllo placebo), le diagnosi determinate in base ai criteri di classificazione al momento degli studi, le scale di misura dell'efficacia primaria definite a priori (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). I risultati mostrano una differenza statisticamente significativa tra la nicergolina e il placebo in favore della nicergolina.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritengono che la revisione più completa dell'efficacia della nicergolina sia stata portata a termine in una meta-analisi effettuata nel 2008 da Winblad et al. In effetti, questa pubblicazione ha descritto la meta-analisi di 13 studi randomizzati, in doppio cieco, con controllo placebo effettuati dalla Cochrane Collaboration nel 2001. Questa revisione Cochrane sull'efficacia della nicergolina è stata effettuata in pazienti affetti da demenza da lieve a moderata e non rientra pertanto nell'ambito della procedura.

Il CHMP ha osservato che nessuno degli studi è stato progettato per risolvere la specifica indicazione in questione (*trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico nell'anziano (escluso il morbo di Alzheimer e altre demenze)*), e che i dati sono ulteriormente indeboliti dalle distorsioni da pubblicazione e dai cambiamenti nella comprensione dei corretti criteri per diagnosi attuali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre fornito informazioni su sei studi clinici comparativi nell'insufficienza cerebrale senile e una breve descrizione di uno studio non comparativo e tre studi osservazionali a sostegno dell'efficacia della nicergolina in una specifica indicazione "*trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo lieve di origine vascolare nell'anziano*". Il CHMP era del parere che complessivamente sulla base di questi dati vi è una certa prova di effetti positivi della nicergolina sulla cognizione e sul comportamento nei pazienti con insufficienza cerebrale senile di origini differenti. Tuttavia, la rilevanza clinica è sconosciuta. Tenendo in considerazione le limitate informazioni presentate da questi studi (è stato fornito solo il riassunto di questi studi), dei criteri di inclusione/esclusione non netti e delle analisi statistiche utilizzate, non può essere tratta alcuna conclusione dai dati forniti.

Il CHMP ha concluso che, come risultato, nessuna conclusione sull'efficacia della nicergolina come "*trattamento sintomatico di deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico nell'anziano (escluso il morbo di Alzheimer e altre demenze)*" può essere tratta dai dati forniti.

Inoltre, è stato convocato dietro richiesta del CHMP un gruppo consultivo scientifico (SAG) nel dicembre 2012 in cui gli esperti hanno trattato, sulla base delle loro esperienze cliniche, in merito al ruolo giocato da questa sostanza nel trattamento sintomatico di deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico nell'anziano (escluso il morbo di Alzheimer e altre demenze). Il gruppo ha evidenziato che l'indicazione dichiarata non è più usata nella pratica clinica e che da un punto di vista clinico attualmente non vi è alcuna prova che vi sia una necessità terapeutica per questo principio attivo nel trattamento di deterioramento cognitivo e neurosensoriale nell'anziano.

Per l'indicazione "*trattamento ausiliario di claudicatio intermittens nell'arteriopatia oclusiva periferica (PAOD Stadio II) sintomatica*" non è stato presentato alcun dato e pertanto è stata considerata non sostenuta dal CHMP.

Per l'indicazione "*trattamento ausiliario di sindrome di Raynaud*", gli studi presentati non hanno effettivamente valutato la nicergolina nei pazienti con questa specifica indicazione, ma sono stati piuttosto condotti in pazienti con arteriopatia periferica. La popolazione era anziana e soffriva di claudicatio intermittens. Questo non riflette esattamente l'indicazione sostenuta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, il CHMP ha considerato se alcuni di questi studi potessero essere usati a sostegno dell'indicazione "*trattamento ausiliario di claudicatio intermittens nell'arteriopatia oclusiva periferica (PAOD Stadio II) sintomatica*". Gli studi presentati hanno valutato la nicergolina per l'uso orale o parenterale e hanno avuto esiti di efficacia eterogeni come: sensibilità al freddo, flusso sanguigno periferico, distanza percorribile a piedi, dolore, qualità della vita. La maggior parte degli studi resi disponibili dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale erano molto vecchi e di scarsa qualità metodologica, in particolare non

randomizzati e con un numero basso di pazienti. Come risultato, l'affidabilità e la rilevanza clinica degli studi è discutibile. Pertanto, il CHMP è stato del parere che queste lacune metodologiche sostanziali precludessero qualsiasi conclusione sull'efficacia della nicergolina (orale o parenterale) sulla sindrome di Raynaud, e più ampiamente sui disturbi della circolazione periferica.

Per le indicazioni "*trattamento ausiliario di riduzione dell'acuità visiva e di disturbi del campo visivo presumibilmente di origine vascolare*" e "*di retinopatie acute di origine vascolare*" il CHMP ha osservato che risultati clinici positivi (in particolare riguardanti la progressione dell'acuità visiva) sono stati descritti principalmente in uno studio in aperto a lungo termine nel contesto di una pratica oftalmologica ambulatoriale che ha coinvolto 213 pazienti con patologie eterogenee (ad es. degenerazione della retina, malattie infiammatorie della retina e del nervo ottico, occlusioni dei vasi venosi e arteriosi, glaucoma, ecc.) (Hasslinger, 1986). Miglioramenti dell'acuità visiva sono inoltre stati riportati nello studio Ganesco (46 pazienti di varie condizioni oculari) ma questo studio non era comparativo. Perciò, nonostante le conclusioni positive degli autori riguardanti la progressione dell'acuità visiva dopo trattamento con nicergolina, il CHMP ha considerato che, in assenza di un confronto con un controllo con placebo, nessuna conclusione affidabile possa essere tratta da questi risultati clinici che fanno riferimento a dati eterogenei basati su piccoli gruppi di pazienti di varie condizioni oculari. In conclusione, il CHMP è stato del parere che un paio di studi avesse alcune conclusioni positive nelle popolazioni testate, ma in considerazione della metodologia inadeguata, l'affidabilità e la rilevanza clinica dei risultati è discutibile. Perciò, nessuno degli studi può essere considerato definitivamente a sostegno della prova di efficacia nelle indicazioni valutate.

Per l'indicazione "profilassi della cefalea emicranica" i dati disponibili nella cefalea emicranica derivano da studi in aperto in un piccolo numero di pazienti (40 e 17 pazienti). Quaranta (40) pazienti con emicrania sono stati valutati in uno studio clinico in aperto divenuto disponibile dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). La maggior parte era stata precedentemente trattata con vari farmaci contro l'emicrania, come diidroergotamina, pizotifene e propranololo con effetti insoddisfacenti. All'ammissione allo studio, i pazienti soffrivano di 1-3 attacchi alla settimana. Ai pazienti sono stati dati 10 mg di nicergolina tre volte al giorno per i primi 10 giorni, seguiti da 5 mg tre volte al giorno per 3-5 settimane. Si è ottenuto un sollievo completo dagli attacchi di emicrania nel 45% dei pazienti, mentre si è verificata una riduzione degli attacchi di emicrania di almeno il 50% nel 18% di pazienti. La nicergolina è stata inoltre data a 17 pazienti con emicrania per la prevenzione degli attacchi (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). In 8 casi si è ottenuta la remissione completa e in 3 casi la frequenza e l'intensità degli attacchi sono state ridotte significativamente. In 6 casi il trattamento è stato inefficace. Questi dati sono stati considerati insufficienti dal CHMP per decretare un'efficacia benefica della nicergolina nella profilassi della cefalea emicranica.

Inoltre, è stato convocato dietro richiesta del CHMP un gruppo consultivo scientifico (SAG) nel dicembre 2012 in cui gli esperti hanno trattato, sulla base delle loro esperienze cliniche, in merito al ruolo giocato da questa sostanza nella profilassi della cefalea emicranica. Sulla base dell'esperienza clinica il gruppo ha considerato che non esiste alcuna popolazione speciale che possa trarre beneficio dal trattamento con questo principio attivo nella profilassi della cefalea emicranica. Pertanto, il gruppo è stato del parere che non esiste una popolazione nettamente definita, che risponda in modo insufficiente al trattamento della profilassi dell'emicrania standard, laddove esiste la necessità terapeutica per questo principio come trattamento alternativo/di ultima linea.

Sicurezza clinica

È riconosciuto che i derivati dell'ergot siano in grado di indurre fibrosi, in particolare fibrosi delle valvole cardiache. Il rapporto tra la fibrosi e l'attivazione del recettore serotoninergico, in particolare dei recettori 5-HT_{2B}, da parte dei derivati dell'ergot è descritto in modo estensivo in letteratura. L'agonismo con i recettori 5-HT_{2B} induce una risposta proliferativa e la mitogenicità delle cellule che esprimono tale recettore portando a fibrogenesi. Nell'insieme, l'affinità variabile tra i recettori serotoninergici e i differenti derivati dell'ergot e le dosi terapeutiche usate possono spiegare le differenze osservate nelle percentuali di notificazione di reazioni fibrotiche. Di conseguenza, anche se farmacologicamente è altamente plausibile che i derivati dell'ergot che agiscono da agonisti del recettore 5-HT_{2B} possano indurre malattia valvolare "serotoninergica" simile a quella indotta dai tumori carcinoidi o alle lesioni fibrotiche di altri tessuti, deve essere ricordato che alcuni derivati dell'ergot non sono agonisti del recettore 5-HT_{2B}. Di conseguenza, non possono essere esclusi altri meccanismi che inducono fibrosi, il che suggerisce un collegamento causale tra la fibrosi e l'agonismo con i recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{1B} oltre a un effetto plausibile sul trasportatore della serotonina.

Sono stati segnalati in totale 30 casi correlati agli eventi fibrotici. La principale localizzazione della fibrosi è preferibilmente l'area polmonare e anche l'area retroperitoneale e cardiaca.

Quattro casi di eventi fibrotici sono stati esclusi dall'analisi. Informazioni insufficienti sono state riportate in cinque casi precludendo qualsiasi valutazione significativa.

Tra i 21 casi rimanenti, non ha potuto essere esclusa un'associazione tra la nicergolina e l'evento fibrotico o il potenziale evento fibrotico. In questi casi, l'evento si è verificato successivamente tra 5 mesi e 30 anni di trattamento con nicergolina e in pazienti di età tra 59 e 90 anni. Quando documentate, le reazioni si sono verificate con la dose giornaliera raccomandata.

Per quanto riguarda i casi di reazioni polmonari, il numero emergente di casi e il miglioramento osservato dopo la sospensione della nicergolina in 10 casi senza fattore contraddittorio è in favore di un ruolo causale della nicergolina, specialmente in 5 casi in cui il miglioramento è stato confermato anche tramite radiografia o scanner. Il miglioramento, quando documentato, è stato osservato tra 3 e 10 mesi dopo la sospensione della nicergolina, senza il trattamento con corticoidi in quattro casi.

Per quanto riguarda la fibrosi peritoneale e cardiaca, il CHMP è stato dell'opinione che non possa essere escluso il ruolo causale della nicergolina. Il CHMP ha osservato che può anche essere sospettata una sotto-notifica degli eventi avversi dato che:

- generalmente viene segnalata in misura minore la reazione avversa al farmaco con una sostanza commercializzata da un periodo di tempo lungo
- la fibrosi è anche una reazione lenta e insidiosa che avviene dopo un periodo di trattamento lungo e con diagnosi ritardata

Per concludere, visti i casi segnalati per una reazione difficile da diagnosticare precocemente (sintomi ritardati) e probabilmente sotto-segnalati, l'uso del farmaco a un dosaggio approvato, aggiunto a un profilo farmacologico plausibile, la nicergolina è da considerare associata a un rischio di reazioni fibrotiche. Inoltre, dato che la fibrosi è una grave reazione pericolosa per la vita, osservata dopo un trattamento di lunga durata con nicergolina (un farmaco usato nelle indicazioni che richiedono un trattamento di lunga durata) questo ha un impatto sul profilo rischi benefici dei prodotti. In più, sono stati identificati casi recenti durante l'indagine francese condotta nel 2011 che mostrano che le misure di minimizzazione dei rischi attuate al momento non sono sufficienti per prevenire lo sviluppo di reazioni fibrotiche.

Per quanto riguarda l'ergotismo, non ci sono stati casi identificati nella banca dati di sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riportanti il termine preferito ergotismo associato alla nicergolina. Nonostante ciò, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito un'analisi riguardante tutte le segnalazioni spontanee per gli ultimi 40 anni (n=390, inclusi 205 casi clinicamente confermati). Sono stati trovati novanta (90) casi contenenti termini potenzialmente indicativi di sintomi o ergotismo, come parestesia, formicolio, pizzicore, ischemia intestinale/cerebrovascolare/periferica/della lingua, angina pectoris, coronaropatia, dolore toracico, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, sensazione di freddo, trombosi, ictus, cancrena, necrosi, vasocostrizione/vasospasmo, cianosi, mialgia, crampi muscolari, dolore alle estremità, vertigini, ipoestesia, intorpidimento, cefalea, confusione, allucinazioni. Di conseguenza, il CHMP è stato del parere che non è possibile escludere la possibilità che questi corrispondano effettivamente allo sviluppo di ergotismo.

Il CHMP ha considerato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le misure di minimizzazione del rischio: l'inclusione dell'informazione correlata alla fibrosi e all'ergotismo nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Tuttavia, fornire informazioni in merito a questi eventi non è sufficiente a evitare che alcuni pazienti sviluppino fibrosi ed ergotismo durante il trattamento.

Nell'insieme, il CHMP era del parere che nessuna situazione possa giustificare l'esposizione di un paziente al rischio di fibrosi ed ergotismo in considerazione dei dati di efficacia molto limitati.

Rapporto rischi/benefici

Il Comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti nicergolina non è favorevole ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE per il trattamento sintomatico di deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico nell'anziano (escluso il morbo di Alzheimer e altre demenze), il trattamento ausiliario di claudicatio intermittens nell'arteriopatia oclusiva periferica (PAOD Stadio II) sintomatica, il trattamento ausiliario di sindrome di Raynaud, il

trattamento ausiliario di riduzione dell'acuità visiva e di disturbi del campo visivo presumibilmente di origine vascolare, le retinopatie acute di origine vascolare e la profilassi della cefalea emicranica.

Motivi per la sospensione /variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- Il Comitato ha tenuto conto della procedura a norma dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti derivati dell'ergot.
- Il Comitato ha tenuto conto dei dati globali presentati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dell'esito del gruppo consultivo scientifico.
- Il Comitato ha tenuto conto che non possa essere esclusa una potenziale associazione causale tra le reazioni fibrotiche o l'ergotismo e la nicergolina. I dati disponibili sono infatti indicativi di tale relazione causale. Viene sottolineata la gravità di tali effetti avversi e del loro possibile esito fatale.
- Il Comitato è del parere che le prove di efficacia clinicamente significative della nicergolina nelle indicazioni attualmente valutate è molto limitata, e quindi il potenziale beneficio per i pazienti in queste indicazioni è superato dal rischio identificato.
- Il Comitato ha tenuto conto che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti nicergolina:
 - Non è favorevole per il trattamento sintomatico di deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico nell'anziano (escluso il morbo di Alzheimer e altre demenze).
 - Non è favorevole nel trattamento ausiliario di claudicatio intermittens nell'arteriopatia occlusiva periferica (PAOD Stadio II) sintomatica.
 - Non è favorevole nel trattamento ausiliario della sindrome di Raynaud.
 - Non è favorevole nel trattamento ausiliario della riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo presumibilmente di origine vascolare.
 - Non è favorevole nelle retinopatie acute di origine vascolare.
 - Non è favorevole nella profilassi della cefalea emicranica.

Perciò, in conformità con l'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda:

- La variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti nicergolina in riferimento all'allegato I, per eliminare le sottostanti indicazioni (la dicitura specifica dell'indicazione può variare da prodotto a prodotto e da paese a paese) nonché qualsiasi riferimento rilevante a queste indicazioni, quando vi siano altre indicazioni terapeutiche approvate come parte della loro autorizzazione all'immissione in commercio:
 - trattamento sintomatico di deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico nell'anziano (escluso il morbo di Alzheimer e altre demenze);
 - trattamento ausiliario di claudicatio intermittens nell'arteriopatia occlusiva periferica (PAOD Stadio II) sintomatica;
 - trattamento ausiliario della sindrome di Raynaud;
 - trattamento ausiliario della riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo presumibilmente di origine vascolare;

- retinopatie acute di origine vascolare;
- profilassi della cefalea emicranica.
- La sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti nicergolina riportati nell'allegato I nel caso che non sia approvata nessun'altra indicazione come parte della loro autorizzazione all'immissione in commercio. Per revocare la sospensione, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono identificare una popolazione di pazienti specifica per la quale i benefici del prodotto superino i rischi.