

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado ou para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado, conforme aplicável, tomando em consideração as indicações aprovadas para cada medicamento**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo nicergolina (ver Anexo I)

A 18 de janeiro de 2012, a França desencadeou um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os seguintes medicamentos contendo derivados da ergotamina: di-hidroergocriptina/caféina, di-hidroergocristina, di-hidroergotamina, di-hidroergotoxina e nicergolina. Na sequência de uma revisão nacional da farmacovigilância realizada em 2011, novas notificações espontâneas comunicadas com alguns desses medicamentos identificaram casos graves de fibrose e ergotismo e a França considerou que esta preocupação de segurança não era superada pelas limitadas evidências de eficácia. Por conseguinte, foi solicitado ao CHMP que desse o seu parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo derivados da ergotamina deviam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas em relação às seguintes indicações:

- tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências),
- tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estágio II),
- tratamento auxiliar da doença de Raynaud,
- tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular,
- retinopatias agudas de origem vascular,
- profilaxia da enxaqueca,
- hipotensão ortostática,
- tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática.

A nicergolina é um derivado semissintético da ergolina que parece: (i) atuar como antagonista dos adrenorreceptores  $\alpha_1$ , induzindo a vasodilatação e aumentando a circulação arterial; (ii) melhorar a função dos neurotransmissores colinérgicos e catecolaminérgicos; (iii) inibir a agregação plaquetária; (iv) promover a atividade metabólica, resultando no aumento da utilização do oxigénio e da glucose; e (v) ter propriedades neurotróficas e antioxidantes.

Das indicações aprovadas para os medicamentos contendo nicergolina, as que se enquadram no âmbito deste procedimento de consulta e que estão aprovadas em pelo menos um Estado-Membro são as seguintes (a redação específica da indicação poderá variar consoante o medicamento):

- tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências),
- tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estágio II),
- tratamento auxiliar da doença de Raynaud,
- tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular,
- retinopatias agudas de origem vascular;
- profilaxia da enxaqueca.

A demência e as indicações relacionadas com demência estão excluídas do âmbito deste procedimento de consulta.

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM) apresentaram todos os dados de eficácia disponíveis de ensaios clínicos e estudos observacionais, incluindo dados que se tornaram disponíveis desde que a Autorização de Introdução no Mercado foi inicialmente concedida. Os titulares das AIM apresentaram igualmente as suas próprias descrições gerais e resumos de todos os relatos espontâneos de reações fibróticas (cardíacas com ou sem hipertensão arterial pulmonar, pulmonares, pleurais, peritoneais, retroperitoneais, etc.) e ergotismo com os seus medicamentos contendo derivados da ergotamina. Sempre que possível, foi disponibilizada uma revisão de todos os outros dados disponíveis (ou seja, dados da literatura, dados pré-clínicos e outros dados clínicos, incluindo estudos epidemiológicos) que foram relevantes para avaliar o risco de fibrose.

O CHMP teve em conta a totalidade dos dados disponíveis relacionados com a segurança e eficácia da nicergolina.

## Eficácia clínica

No que toca à eficácia para a indicação «*tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)*», os dados da eficácia foram maioritariamente extraídos de publicações de estudos realizados com doentes com demência (doença de Alzheimer, demência multienfartes, demência vascular, doença de Parkinson, etc.), embora a demência esteja excluída do âmbito do presente procedimento de consulta.

Em geral, o desenho dos estudos era adequado (estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo), o diagnóstico era estabelecido de acordo com critérios de classificação na altura dos estudos e as escalas de eficácia primária eram definidas *a priori* (MEEM, SCAG, ADAS-Cog). Os resultados mostram uma diferença estatisticamente significativa entre a nicergolina e o placebo a favor da nicergolina.

Os titulares das AIM consideram que a revisão mais abrangente da eficácia da nicergolina foi levada a cabo através de uma meta-análise realizada em 2008 por Winblad *et al.* De facto, esta publicação descreveu a meta-análise de 13 estudos aleatorizados em dupla ocultação e controlados por placebo realizados pela Cochrane Collaboration em 2001. Esta revisão de Cochrane sobre a eficácia da nicergolina foi levada a cabo com doentes com demência ligeira a moderada, pelo que também está fora do âmbito do procedimento.

O CHMP registou que nenhum dos estudos foi concebido para abordar a indicação específica em questão (*tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)*) e que os dados se tornam ainda mais débeis por enviesamentos da publicação e pelas alterações na compreensão dos critérios adequados ao diagnóstico atual.

O titular da AIM apresentou ainda informações de seis estudos clínicos comparativos sobre insuficiência cerebral senil e uma breve descrição de um estudo não comparativo e de três estudos observacionais para apoiar a eficácia da nicergolina na indicação específica de «*tratamento sintomático de insuficiência cognitiva ligeira de origem vascular nos idosos*». O CHMP considerou que, globalmente, com base nestes dados, há alguma evidência de efeitos positivos da nicergolina na cognição e comportamento dos doentes com insuficiência cerebral senil de diferentes origens. Contudo, a relevância clínica é desconhecida. Tomando em conta as informações limitadas apresentadas nestes estudos (apenas foi disponibilizado o resumo dos estudos), os critérios pouco claros de inclusão/exclusão e as análises estatísticas empregues, não é possível chegar a qualquer conclusão com base nos dados fornecidos.

O CHMP concluiu que, consequentemente, não é possível chegar a qualquer conclusão sobre a eficácia da nicergolina como «*tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)*» com base nos dados fornecidos.

Além disso, em dezembro de 2012, um grupo de aconselhamento científico (SAG) reuniu-se a pedido do CHMP, sendo que os especialistas debateram, com base na sua experiência clínica, se esta substância desempenha um papel no tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências). O grupo realçou o facto de a indicação declarada já não ser utilizada na prática clínica e que, do ponto de vista clínico, não há evidências, neste momento, de que haja uma necessidade terapêutica desta substância ativa no tratamento da insuficiência cognitiva ou de perturbações neurosensoriais nos idosos.

Relativamente à indicação «*tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estágio II)*», não foram apresentados quaisquer dados, pelo que foi considerada, pelo CHMP, como não tendo qualquer fundamentação.

Relativamente à indicação «*tratamento auxiliar da doença de Raynaud*», os estudos apresentados não avaliaram verdadeiramente a nicergolina em doentes com esta indicação específica, tendo antes sido realizados com doentes com arteriopatia periférica. A população era idosa e sofria de claudicação intermitente. Isto não reflete exatamente a indicação apoiada pelo titular da AIM. Contudo, o CHMP contemplou a hipótese de alguns destes estudos poderem ser utilizados para apoiar a indicação «*tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estágio II)*». Os estudos apresentados avaliaram a nicergolina para utilização por via oral ou parentérica e tinham *endpoints* de eficácia heterogéneos, como, por exemplo, sensibilidade ao frio, circulação periférica, distância percorrida a pé, dor e qualidade de vida. A maior parte dos estudos que

foram disponibilizados após a concessão da Autorização de Introdução no Mercado inicial eram muito antigos e de má qualidade metodológica e, em particular, não eram aleatorizados e tinham poucos doentes. Como resultado, a fiabilidade e a relevância clínica dos estudos são questionáveis. Por conseguinte, o CHMP considerou que estas deficiências metodológicas substanciais impossibilitam qualquer conclusão sobre a eficácia da nicergolina (via oral ou parentérica) na síndrome de Raynaud e, mais amplamente, nas perturbações da circulação periférica.

Relativamente às indicações «*tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular*» e «*retinopatias agudas de origem vascular*», o CHMP registou que os resultados clínicos positivos (em particular no que respeita à progressão da acuidade visual) eram descritos sobretudo num único estudo aberto de longa duração no contexto de um consultório oftalmológico em ambulatório que envolvia 213 doentes com patologias heterogéneas (p. ex., degenerescência da retina, doenças inflamatórias da retina e do nervo ótico, oclusões dos vasos venosos e arteriais, glaucoma, etc.) (Hasslinger, 1986). Melhorias na acuidade visual foram igualmente relatadas no estudo de Ganescu (46 doentes com diversas afeções oculares), mas este estudo não era comparativo. Por conseguinte, não obstante as conclusões positivas dos autores relativamente à progressão da acuidade visual com um tratamento de nicergolina, o CHMP considerou que, na ausência de uma comparação com um controlo de placebo, não era possível chegar a uma conclusão fiável destes resultados clínicos que se referiam a dados heterogéneos baseados num pequeno número de doentes com diversas afeções oculares. Em conclusão, o CHMP considerou que alguns estudos apresentam alguns achados positivos nas populações examinadas mas, considerando a metodologia inadequada, a fiabilidade e a relevância clínica dos resultados são questionáveis. Por conseguinte, não se pode considerar que qualquer dos estudos apoie de forma conclusiva as evidências de eficácia nas indicações sob avaliação.

Relativamente à indicação «*profilaxia da enxaqueca*», os dados disponíveis sobre a enxaqueca derivam de estudos abertos com um pequeno número de doentes (40 e 17 doentes).

Quarenta (40) doentes que sofriam de enxaquecas foram avaliados num estudo clínico aberto que se tornou disponível após a concessão da Autorização de Introdução no Mercado inicial (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). A maioria tinha sido previamente tratada com diversos fármacos para enxaquecas, como a di-hidroergotamina, pizotifeno e propranolol, com efeitos insatisfatórios. Quando foram admitidos no estudo, os doentes sofriam 1 a 3 crises por semana. Os doentes receberam 10 mg de nicergolina três vezes ao dia durante os primeiros 10 dias, seguidos de 5 mg três vezes ao dia durante 3 a 5 semanas. 45 % dos doentes sentiram um alívio total das crises de enxaqueca, ao passo que 18 % dos doentes sentiram uma redução de pelo menos 50% das crises de enxaqueca. A nicergolina foi também administrada a 17 doentes que sofriam de enxaquecas para efeitos de prevenção de crises (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Em 8 casos, alcançou-se a remissão total e, em 3 casos, a frequência e a intensidade das crises foram significativamente reduzidas. Em 6 casos, o tratamento não foi eficaz. Estes dados foram considerados insuficientes pelo CHMP para se poder concluir sobre a eficácia benéfica da nicergolina na profilaxia da enxaqueca.

Além disso, em dezembro de 2012, um grupo de aconselhamento científico (SAG) reuniu-se a pedido do CHMP, sendo que os especialistas debateram, com base na sua experiência clínica, se esta substância desempenha um papel na profilaxia da enxaqueca. Com base na experiência clínica, o grupo considerou que não existe uma população especial que possa beneficiar do tratamento com esta substância ativa na profilaxia da enxaqueca. Por conseguinte, o grupo considerou que não existe uma população claramente definida que reaja de forma insatisfatória ao tratamento padrão de profilaxia da enxaqueca e em que haja uma necessidade terapêutica desta substância como alternativa/tratamento de último recurso.

## **Segurança clínica**

Os derivados da ergotamina são reconhecidos como capazes de induzir fibrose, em particular fibrose da válvula cardíaca. A relação entre a fibrose e a ativação dos recetores serotoninérgicos, sobretudo os recetores 5-HT<sub>2B</sub>, por derivados da ergotamina está amplamente descrita na literatura. O agonismo aos recetores 5-HT<sub>2B</sub> induz uma resposta proliferativa e a mitogenicidade das células que expressam este recetor, originando a fibrogénese. Globalmente, a afinidade variável pelos recetores serotoninérgicos com os diferentes derivados da ergotamina e as doses terapêuticas utilizadas poderão explicar as diferenças observadas nas taxas de notificação de reações fibróticas. Por conseguinte, mesmo que seja altamente plausível em termos farmacológicos que os derivados da ergotamina que atuam como agonistas dos recetores 5-HT<sub>2B</sub> possam induzir a doença «serotoninérgica» da válvula, semelhante à induzida por tumores carcinóides ou lesões fibróticas de outros tecidos, é preciso recordar que alguns derivados da ergotamina não são agonistas dos recetores 5-HT<sub>2B</sub>. Por conseguinte, não se pode excluir

outros mecanismos que induzam fibrose, o que sugere um elo causal entre a fibrose e o agonismo dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub>, além de um efeito plausível no transportador da serotonina.

No total, foram comunicados 30 casos relacionados com acontecimentos fibróticos. A principal localização da fibrose é a região pulmonar, de preferência, além das regiões retroperitoneal e cardíaca.

Foram excluídos da análise quatro casos de acontecimentos fibróticos. Em cinco casos, a informação comunicada foi insuficiente, impossibilitando qualquer avaliação significativa.

Entre os 21 casos remanescentes, não foi possível excluir uma associação entre a nicergolina e o acontecimento fibrótico ou potencial acontecimento fibrótico. Nestes casos, o acontecimento ocorreu após 5 meses a 30 anos de tratamento com nicergolina e em doentes com idades compreendidas entre os 59 e 90 anos. Quando documentadas, as reações ocorreram com a dose diária recomendada.

Relativamente aos casos de reações pulmonares, o número emergente de casos e a melhoria observada após a descontinuação da nicergolina em 10 casos sem fator de confusão são favoráveis ao papel causal desempenhado pela nicergolina, sobretudo em 5 casos em que a melhoria também foi confirmada por radiografia ou TAC. A melhoria, quando documentada, foi observada entre os 3 e 10 meses após a descontinuação da nicergolina, sem tratamento com corticoides em quatro casos.

Relativamente à fibrose peritoneal e cardíaca, o CHMP considerou não ser possível excluir o papel causal desempenhado pela nicergolina. O CHMP constatou que também se pode suspeitar de uma subnotificação dos acontecimentos adversos dado que:

- uma reação adversa medicamentosa com uma substância comercializada há muito tempo é geralmente menos comunicada,
- a fibrose é também uma reação lenta e insidiosa que ocorre após um longo período de tratamento e com diagnóstico tardio.

Para concluir, considerando os casos relatados de uma reação difícil de diagnosticar precocemente (sintomas tardios) e provavelmente subnotificada, a utilização do fármaco com uma dosagem aprovada, aliada a um perfil farmacológico plausível, considera-se que a nicergolina está associada ao risco de reações fibróticas. Além disso, considerando que a fibrose é uma reação grave que pode ser fatal, observada após um tratamento de longa duração com nicergolina (um fármaco utilizado para indicações que exigem um tratamento de longa duração), isto tem impacto no perfil de risco-benefício dos medicamentos. Adicionalmente, foram identificados casos recentes durante o inquérito francês realizado em 2011 que mostram que as medidas de minimização dos riscos atualmente em vigor não são suficientes para prevenir o desenvolvimento de reações fibróticas.

Relativamente ao ergotismo, não existiam casos identificados na base de dados de segurança do titular da AIM que notificassem o termo preferencial ergotismo associado à nicergolina. Não obstante, o titular da AIM também proporcionou uma análise relativa a todos os relatos espontâneos dos últimos 40 anos (n=390, incluindo 205 casos medicamente confirmados). Noventa (90) casos continham termos potencialmente indicativos de sintomas de ergotismo como, por exemplo, parestesia, sensação de formiguelo, formiguelo, isquemia intestinal/cerebrovascular/periférica/lingual, angina de peito, coronaropatia, dor torácica, náuseas, vômito, diarreia, dor abdominal, sensação de frio, trombose, AVC, gangrena, necrose, vasoconstrição/vasospasmo, cianose, mialgia, câibras musculares, dor nas extremidades, vertigens, hipoestesia, dormência, dor de cabeça, confusão mental e alucinações. Por conseguinte, o CHMP considerou que não é possível excluir a possibilidade de que estes correspondam efetivamente ao desenvolvimento de ergotismo.

O CHMP considerou a proposta de medidas de minimização dos riscos apresentada pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, ou seja, a inclusão de informação relacionada com fibrose e ergotismo na secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento. Contudo, a disponibilização de informações sobre estes acontecimentos é insuficiente para evitar que alguns doentes desenvolvam fibrose e ergotismo durante o tratamento.

Globalmente, o CHMP considerou que nenhuma situação podia justificar a exposição de um doente ao risco de fibrose e ergotismo, tendo em consideração os dados muito limitados sobre a eficácia.

### **Relação risco-benefício**

O Comité concluiu que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, a relação risco-benefício dos medicamentos contendo nicergolina não é favorável para o tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências), tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva

arterial periférica sintomática (DAOP estágio II), tratamento auxiliar da síndrome de Raynaud, tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular, retinopatias agudas de origem vascular e profilaxia da enxaqueca.

### **Fundamentos para a suspensão/alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

Considerando que:

- o Comité teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, relativamente aos medicamentos contendo derivados da ergotamina,
- o Comité teve em conta todos os dados apresentados pelos titulares das AIM e as conclusões do grupo de aconselhamento científico,
- o Comité teve em conta que não se pode excluir uma potencial associação causal entre as reações fibróticas ou o ergotismo e a nicergolina. Os dados disponíveis são, de facto, indicativos dessa relação causal. Fica realçada a gravidade desses efeitos adversos e das suas eventuais consequências fatais,
- o Comité considerou que as evidências de eficácia clinicamente significativa da nicergolina nas indicações atualmente avaliadas são muito limitadas e, por conseguinte, o potencial benefício para os doentes nestas indicações é superado pelo risco identificado,
- o Comité considerou que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo nicergolina:
  - não é favorável para o tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências),
  - não é favorável para o tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estágio II),
  - não é favorável para o tratamento auxiliar da síndrome de Raynaud,
  - não é favorável para o tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular,
  - não é favorável para as retinopatias agudas de origem vascular,
  - não é favorável para a profilaxia da enxaqueca,

o CHMP recomenda, em conformidade com o artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE:

- a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo nicergolina referidos no Anexo I, a eliminação das indicações referidas abaixo (a redação específica da indicação poderá variar consoante o medicamento e consoante o país), bem como qualquer referência relevante a essas indicações, quando houver outras indicações terapêuticas aprovadas como parte integrante da respetiva Autorização de Introdução no Mercado:
  - tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências),
  - tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estágio II),
  - tratamento auxiliar da síndrome de Raynaud,
  - tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular,

- retinopatias agudas de origem vascular,
- profilaxia da enxaqueca,
- a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo nicergolina referidos no Anexo I, caso não haja outras indicações aprovadas como parte integrante da respetiva Autorização de Introdução no Mercado. Com vista a levantar a suspensão, os titulares das AIM têm de identificar uma população específica de doentes na qual os benefícios do medicamento são superiores aos riscos.