

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață sau suspendarea autorizațiilor de punere pe piață, după caz, în funcție de indicațiile aprobate pentru fiecare produs

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin nicergolină (vezi Anexa I)

La 18 ianuarie 2012, Franța a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/82/CE pentru următoarele medicamente care conțin derivați de ergot: dihidroergocriptină/cafeină, dihidroergocristină, dihidroergotamină, dihidroergotoxină și nicergolină. În urma unei evaluări naționale de farmacovigilență desfășurată în 2011, noi notificări spontane raportate pentru unele din aceste produse au identificat cazuri grave de fibroză și ergotism, iar Franța a considerat că dovezile de eficacitate limitate nu prevalează asupra acestui motiv de îngrijorare privind siguranța. Prin urmare, CHMP a fost invitat să emită un aviz indicând dacă autorizațiile de punere pe piață pentru medicamente care conțin derivați de ergot trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase în ceea ce privește indicațiile menționate mai jos:

- tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
- tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică;
- tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud;
- tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
- retinopatii acute de origine vasculară;
- profilaxia migrenei;
- hipotensiune arterială ortostatică;
- tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Nicergolina este un derivat semisintetic de ergolină care pare a avea o acțiune: (i) ca antagonist al α_1 -adrenoceptorilor, induce vasodilatația și intensifică circulația sanguină arterială; (ii) îmbunătățește funcția neurotransmițătorilor colinergici și catecolaminergici; (iii) inhibă agregarea plachetară; (iv) favorizează activitatea metabolică, determinând o utilizare crescută a oxigenului și a glucozei; și (v) are proprietăți neurotrofice și antioxidante.

Dintre indicațiile aprobate ale medicamentelor care conțin nicergolină, cele care sunt incluse în domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare și sunt aprobate în cel puțin un stat membru sunt următoarele (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul):

- tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
- tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică;
- tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud;
- tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
- retinopatii acute de origine vasculară;
- profilaxia migrenei.

Indicațiile pentru demență și cele asociate demenței sunt excluse din domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) au prezentat toate datele de eficacitate disponibile din studii clinice și studii observaționale, incluzând date care au devenit disponibile de la acordarea autorizației inițiale de punere pe piață. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat, de asemenea, propriile prezentări generale și rezumate critice ale tuturor raportărilor spontane de reacții fibrotice (cardiace cu sau fără hipertensiune arterială pulmonară, pulmonare, pleurale, peritoneale, retroperitoneale etc.) și ergotism asociate cu medicamentele lor care conțin derivați de ergot. În cazul în care acest lucru a fost posibil, a fost prezentată o trecere în revistă a tuturor celorlalte date disponibile (respectiv, date din literatura de specialitate, date preclinice și alte date clinice, inclusiv studii epidemiologice) relevante pentru evaluarea riscului de fibroză.

CHMP a analizat totalitatea datelor disponibile privind siguranța și eficacitatea nicergolinei.

Eficacitate clinică

În ceea ce privește eficacitatea, pentru indicația „*tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență)*”, datele referitoare la eficacitate au fost în principal furnizate din publicații referitoare la studii desfășurate la pacienți cu demență (boala Alzheimer, demență multi-infarct, demență vasculară, boala Parkinson etc.), deși demența este exclusă din domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare.

Per ansamblu, structurile studiilor au fost adecvate (randomizate, dublu-oarbe, controlate prin placebo), diagnosticele au fost stabilite conform criteriilor de clasificare de la momentul desfășurării studiilor, scalele principale de evaluare a eficacității au fost definite a priori (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Rezultatele arată o diferență statistic semnificativă între nicergolină și placebo în favoarea nicergolinei.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață consideră că cea mai cuprinzătoare evaluare a eficacității nicergolinei a fost realizată în cadrul unei meta-analize efectuate în 2008 de Winblad *et al.* Într-adevăr, această publicație a descris meta-analiza a 13 studii randomizate, dublu-oarbe, controlate prin placebo, efectuată de Cochrane Collaboration în 2001. Această evaluare realizată de Cochrane privind eficacitatea nicergolinei s-a desfășurat la pacienți cu demență ușoară până la moderată și, prin urmare, este, de asemenea, exclusă din domeniul de aplicare al procedurii.

CHMP a remarcat că niciunul din studii nu a fost conceput să abordeze indicația specifică în cauză (*tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență)*) și că datele sunt și mai mult subminate de subiectivitatea publicațiilor și de modificările apărute în înțelegerea criteriilor adecvate pentru diagnosticele actuale.

De asemenea, DAPP a prezentat informații despre șase studii clinice comparative privind insuficiența cerebrală senilă și o scurtă descriere a unui studiu non-comparativ și a trei studii observaționale în sprijinul eficacității nicergolinei într-o indicație specifică „*tratamentul simptomatic al deficitului cognitiv ușor de origine vasculară la pacienți vârstnici*”. CHMP a fost de părere că, în general, pe baza acestor date, există unele dovezi privind efectele pozitive ale nicergolinei asupra funcției cognitive și a comportamentului la pacienți cu insuficiență cerebrală senilă de diferite origini. Cu toate acestea, relevanța clinică este necunoscută. Luând în considerare informațiile limitate prezentate din aceste studii (a fost furnizat doar rezumatul acestor studii), criteriile de includere/excludere neclare și analizele statistice utilizate, nu se poate formula nicio concluzie pe baza datelor prezentate.

CHMP a concluzionat că, prin urmare, nu se poate formula nicio concluzie privind eficacitatea nicergolinei ca „*tratament simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență)*” pe baza datelor prezentate.

În plus, în decembrie 2012, la cererea CHMP, a fost convocat un grup științific consultativ (GSC), în cadrul căruia experții au discutat, pe baza experienței lor clinice, dacă această substanță joacă un rol în tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență). Grupul a subliniat că indicația solicitată nu mai este utilizată în cadrul practicii clinice și că, din punct de vedere clinic, nu există dovezi în prezent că există o necesitate terapeutică pentru această substanță activă în tratamentul deficitului cognitiv și neurosenzorial la pacienți vârstnici.

Pentru indicația „*tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică*”, nu au fost prezentate date și, prin urmare, aceasta a fost considerată drept nejustificată de către CHMP.

Pentru indicația „*tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud*”, studiile prezentate nu au evaluat efectiv nicergolina la pacienți cu această indicație specifică, ci au fost desfășurate mai degrabă la pacienți cu arteriopatie periferică. Populația era vârstnică și suferea de claudicație intermitentă. Acest lucru nu reflectă cu exactitate indicația justificată de DAPP. Cu toate acestea, CHMP a analizat dacă unele dintre aceste studii ar putea fi utilizate în sprijinul indicației „*tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică*”. Studiile prezentate au evaluat nicergolina pentru administrare orală sau parenterală și au avut criterii de evaluare a eficacității eterogene, cum ar fi: sensibilitatea la rece, circulația sanguină periferică, distanța de mers pe jos, durerea, calitatea vieții. Majoritatea studiilor care au devenit disponibile după acordarea autorizației inițiale de punere pe piață erau foarte vechi și de o slabă calitate metodologică, în special nerandomizate și cu un număr mic de pacienți. Prin urmare, acuratețea și relevanța clinică a studiilor sunt îndoielnice. Așadar, CHMP a considerat că aceste deficiențe metodologice substanțiale fac

imposibilă formularea unei concluzii cu privire la eficacitatea nicergolinei (cu administrare orală sau parenterală) în sindromul Raynaud și, la nivel mai larg, în tulburările circulației periferice.

Pentru indicațiile „*tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară*” și „*retinopatii acute de origine vasculară*”, CHMP a remarcat că rezultate clinice pozitive (în special în ceea ce privește progresia acuității vizuale) au fost descrise în principal într-un studiu pe termen lung cu medicație cunoscută, în contextul unei practici oftalmologice ambulatorii, care a implicat 213 pacienți cu patologii eterogene (de exemplu, degenerescență retiniană, boli inflamatorii ale retinei și ale nervului optic, ocluzii venoase și ale vaselor arteriale, glaucom etc.) (Hasslinger, 1986). Îmbunătățirea acuității vizuale a fost, de asemenea, raportată în studiul Ganesu (46 de pacienți cu diferite afecțiuni oculare), însă acest studiu nu a fost unul comparativ. Așadar, în pofida concluziilor pozitive ale autorilor cu privire la progresia acuității vizuale sub tratamentul cu nicergolină, CHMP a considerat că, în absența unei comparații cu un control prin placebo, nu se pot formula concluzii certe pe baza acestor rezultate clinice care fac trimitere la date eterogene bazate pe serii mici de pacienți cu diferite afecțiuni oculare. În concluzie, CHMP a considerat că o parte din studii au unele rezultate pozitive la populațiile testate, dar având în vedere metodologia inadecvată, acuratețea și relevanța clinică a rezultatelor sunt îndoielnice. Prin urmare, se poate considera că niciunul din studii nu confirmă în mod concludent dovezile de eficacitate în indicațiile care fac obiectul evaluării.

Pentru indicația „*profilaxia migrenei*”, datele disponibile privind migrenele provin din studii cu medicație cunoscută efectuate la un număr mic de pacienți (40 și 17 pacienți). Patruzeci (40) de pacienți cu migrene au fost evaluați într-un studiu clinic cu medicație cunoscută, care a devenit disponibil după acordarea autorizației inițiale de punere pe piață (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Majoritatea acestora fuseseră tratați în prealabil cu diferite medicamente anti-migrenă, precum dihidroergotamină, pizotifen și propranolol, cu efecte nesatisfăcătoare. La intrarea în studiu, pacienții sufereau de 1-3 atacuri pe săptămână. Pacienților li s-a administrat o doză de 10 mg de nicergolină de trei ori pe zi în primele 10 zile, urmată de 5 mg de trei ori pe zi timp de 3-5 săptămâni. O ameliorare completă a atacurilor de migrenă s-a înregistrat la 45% din pacienți, în timp ce 18% din pacienți au prezentat o reducere cu cel puțin 50% a atacurilor de migrenă. De asemenea, 17 pacienți cu migrene au primit nicergolină pentru prevenirea atacurilor (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). În 8 cazuri s-a înregistrat o remisie totală, iar în 3 cazuri frecvența și intensitatea atacurilor s-au redus semnificativ. În 6 cazuri tratamentul nu a fost eficient. Aceste date au fost considerate insuficiente de către CHMP pentru a putea concluziona cu privire la un beneficiu în materie de eficacitate a nicergolinei în profilaxia migrenei.

În plus, în decembrie 2012, la cererea CHMP, a fost convocat un grup științific consultativ (GSC), în cadrul căruia experții au discutat, pe baza experienței lor clinice, dacă această substanță joacă un rol în profilaxia migrenei. Pe baza experienței clinice, grupul a considerat că nu există nicio populație specială care ar putea obține beneficii de pe urma tratamentului cu această substanță activă în profilaxia migrenei. Prin urmare, grupul a fost de părere că nu există o populație clar definită cu răspuns nesatisfăcător la tratamentul standard pentru profilaxia migrenei, la care să existe necesitatea terapeutică a utilizării acestei substanțe ca tratament alternativ/de ultimă linie.

Siguranță clinică

Derivații de ergot sunt recunoscuți ca având potențial de inducere a fibrozei, în special a fibrozei valvelor cardiace. Legătura dintre fibroză și activarea receptorilor serotoninergici, în special a receptorilor 5-HT_{2B}, de către derivații de ergot este descrisă pe larg în literatura de specialitate. Agonismul față de receptorii 5-HT_{2B} induce un răspuns proliferativ și mitogenitate a celulelor cu expresia acestui receptor, conducând la fibrogeneză. În general, afinitatea variabilă pentru receptorii serotoninergici cu derivații derivați de ergot și dozele terapeutice utilizate pot explica diferențele observate pentru ratele de notificare a reacțiilor fibrotice. Prin urmare, chiar dacă este extrem de plauzibil din punct de vedere farmacologic ca derivații de ergot care acționează ca agonști ai receptorilor 5-HT_{2B} să inducă o boală valvulară „serotonergică” similară cu cea indusă de tumorile carcinoide sau de leziunile fibrotice ale altor țesuturi, trebuie reținut faptul că unii derivați de ergot nu sunt agonști ai receptorilor 5-HT_{2B}. Așadar, nu pot fi excluse alte mecanisme care induc fibroza, ceea ce sugerează o legătură causală între fibroză și agonismul receptorilor 5-HT_{2A} și 5-HT_{1B}, precum și un efect plauzibil asupra transportorului de serotonină.

În total, au fost raportate 30 de cazuri asociate cu reacții fibrotice. Localizarea principală a fibrozei este, de preferință, zona pulmonară, dar și zona retroperitoneală și zona cardiacă.

Patru cazuri de reacții fibrotice au fost excluse din analiză. Au fost raportate informații insuficiente în cinci cazuri, ceea ce a făcut imposibilă efectuarea unei evaluări semnificative.

Dintre cele 21 de cazuri rămase, nu a putut fi exclusă o asociere între nicergolină și reacția fibrotică sau potențiala reacție fibrotică. În aceste cazuri, reacția a apărut după un tratament cu nicergolină de 5 luni până la 30 de ani și la pacienți cu vârste cuprinse între 59 și 90 de ani. În situațiile în care au fost documentate, reacțiile s-au produs în asociere cu doza zilnică recomandată.

Referitor la cazurile de reacții pulmonare, numărul de cazuri apărute și ameliorarea observată după întreruperea administrării nicergolinei în 10 cazuri fără niciun factor generator de confuzie sunt în favoarea unui rol cauzator al nicergolinei, în special în 5 cazuri la care ameliorarea îmbunătățirea a fost, de asemenea, confirmată radiografic sau ecografic. Ameliorarea, în situațiile în care a fost documentată, a fost observată între 3 și 10 luni de la întreruperea administrării nicergolinei, fără tratament cu corticoizi, în patru cazuri.

În ceea ce privește fibroza peritoneală și cardiacă, CHMP a fost de părere că rolul cauzator al nicergolinei nu poate fi exclus. CHMP a remarcat că o notificare insuficientă a reacțiilor adverse poate fi, de asemenea, suspectată având în vedere că:

- Reacțiile adverse la medicament apărute în asociere cu o substanță aflată de mult timp pe piață sunt, în general, raportate mai puțin.
- Fibroza este, de asemenea, o reacție lentă și insidioasă care apare după o lungă perioadă de tratament și cu diagnostic întârziat.

În concluzie, având în vedere cazurile raportate pentru o reacție dificil de diagnosticat timpuriu (simptome întârziate) și probabil insuficient raportată, utilizarea medicamentului în doza aprobată, la care se adaugă un profil farmacologic plauzibil, nicergolina este considerată ca fiind asociată cu un risc de reacții fibrotice. În plus, ținând cont că fibroza este o reacție gravă, cu potențial letal, observată după o lungă perioadă de tratament cu nicergolină (un medicament utilizat în indicații care necesită un tratament de lungă durată), acest lucru are un impact asupra profilului beneficiu-risc al produselor. Mai mult, cazuri recente au fost identificate în timpul anchetei din Franța desfășurate în 2011, care arată că măsurile de reducere la minimum a riscului aflate în prezent în vigoare nu sunt suficiente pentru a preveni apariția reacțiilor fibrotice.

În ceea ce privește ergotismul, nu au fost identificate cazuri în baza de date de siguranță a DAPP care să raporteze termenul preferat „ergotism” în asociere cu nicergolina. Cu toate acestea, DAPP a prezentat, de asemenea, o analiză privind toate raportările spontane din ultimii 40 de ani (n = 390, incluzând 205 cazuri confirmate medical). S-a constatat că nouăzeci (90) de cazuri conțin termeni ce ar putea indica simptome de ergotism, cum ar fi parestezie, furnicături, senzație de înțepături, ischemie intestinală/cerebrovasculară/periferică/la nivelul limbii, angină pectorală, coronaropatie, dureri toracice, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, senzație de frig, tromboză, accident vascular cerebral, gangrenă, necroză, vasoconstricție/vasospasm, cianoză, mialgie, crampe musculare, dureri la nivelul extremităților, vertij, hipoestezie, amorțeală, cefalee, confuzie, halucinații. Prin urmare, CHMP a fost de părere că nu se poate exclude posibilitatea ca acestea să corespundă de fapt dezvoltării ergotismului.

CHMP a analizat propunerea DAPP privind măsurile de reducere la minimum a riscului: includerea de informații cu privire la fibroză și ergotism la punctul 4.4 din Rezumatul caracteristicilor produsului. Cu toate acestea, furnizarea de informații cu privire la aceste reacții nu este suficientă pentru a evita ca unii pacienți să dezvolte fibroză și ergotism în timpul tratamentului.

În general, CHMP a considerat că nicio situație nu ar putea justifica expunerea unui pacient la riscul de fibroză și ergotism având în vedere datele foarte limitate referitoare la eficacitate.

Raportul beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin nicergolină nu este favorabil, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, pentru tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență), pentru tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică, pentru tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud, pentru tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară, pentru retinopatiile acute de origine vasculară și pentru profilaxia migrenei.

Motive pentru modificarea termenilor / suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin derivați de ergot.
- Comitetul a analizat ansamblul datelor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și rezultatul grupului științific consultativ.
- Comitetul a considerat că o potențială asociere cauzală între reacțiile fibrotice sau ergotism și nicergolină nu poate fi exclusă. Datele disponibile indică în realitate o astfel de relație de cauzalitate. Se subliniază gravitatea acestor reacții adverse și posibilul rezultat fatal al acestora.
- Comitetul este de părere că dovezile pentru eficacitatea clinic semnificativă a nicergolinei în indicațiile evaluate în prezent sunt foarte limitate și, prin urmare, riscul identificat este mai mare decât potențialul beneficiu pentru pacienți în aceste indicații.
- Comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin nicergolină:
 - nu este favorabil pentru tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
 - nu este favorabil pentru tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică;
 - nu este favorabil pentru tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud;
 - nu este favorabil pentru tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
 - nu este favorabil pentru retinopatiile acute de origine vasculară;
 - nu este favorabil pentru profilaxia migrenei.

Prin urmare, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă:

- Modificarea termenilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin nicergolină menționate în Anexa I, pentru a șterge indicațiile de mai jos (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul și de la o țară la alta), precum și orice trimitere relevantă la aceste indicații, în cazul în care există alte indicații terapeutice aprobate în cadrul autorizației de punere pe piață a acestora:
 - tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
 - tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică;
 - tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud;
 - tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
 - retinopatii acute de origine vasculară;
 - profilaxia migrenei.

- Suspendarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin nicergolină menționate în Anexa I, în situația în care nu sunt aprobate alte indicații în cadrul autorizației de punere pe piață a acestora. Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să identifice o populație specifică de pacienți pentru care beneficiile produsului să fie mai mari decât riscurile asociate.