

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder methysergid (se bilag I)

Methysergid er et ergotalkaloid, der første gang er beskrevet i klinisk praksis i 1959. Methysergid bindes med forskellig affinitet til en række serotonerge receptorer (5-HT-receptorer). Det bindes navnlig til 5HT_{2B}-receptoren og virker antagonistisk på denne. En række farmakologiske mekanismer kan tænkes at forklare methysergids virkning til migræneforebyggelse. Således underbygger nogle data, at dets antagonistiske virkning på 5-HT_{2B}-receptoren spiller en rolle i profylakse af migræne.

Methysergid er aktuelt indiceret til profylakse af migræne og klyngehovedpine samt til behandling af diarré forårsaget af karcinoid sygdom (den konkrete ordlyd af indikationen kan være forskellig fra produkt til produkt).

Lægemidler, der indeholder methysergid, er på nuværende tidspunkt godkendt i følgende EU-lande: Belgien, Frankrig, Nederlandene og Det Forenede Kongerige.

I 2011 blev der ved en national fransk gennemgang af lægemiddelovervågningsdata fundet alvorlige tilfælde af valvulopati og pulmonal, pleural og retroperitoneal fibrose, der havde sammenhæng med lægemidler indeholdende methysergid. På denne baggrund fandt Frankrig, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende methysergid burde gennemgås, og indledte en indbringelse i medfør af artikel 31 af direktiv 2001/83/EF.

Virkning

CHMP har vurderet samtlige foreliggende data om sikkerheden og virkningen af methysergid.

Til indikationen "*profylakse af migræne*" blev der forelagt data fra randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede undersøgelser^{1,2,3,4}. Disse undersøgelser tyder på, at methysergid i sammenligning med placebo har profylaktisk virkning mod migræne. Derudover blev der forelagt undersøgelser, hvor methysergid blev sammenlignet med placebo eller sammenligningsstoffer. Nogle af dem viste virkning af methysergid sammenlignet med placebo til denne indikation^{5,6,7}. CHMP understregede, at disse resultater bør tages med forbehold, da undersøgelserne er gamle og sædvanligvis ikke udført med tidssvarende, moderne metoder⁸.

CHMP bemærkede desuden, at methysergid i de nyeste anbefalinger for profylaktisk behandling af migræne fra European Federation of Neurological Societies (EFNS; 2009)⁹ kun er medtaget som tredjevalg til kortvarig profylakse, og i de seneste franske anbefalinger fra 2013 som grad B eller C (formodentlig effektivt) til migræneprofylakse¹⁰.

Efter gennemgang af samtlige foreliggende data finder CHMP, at der er nogen evidens for klinisk betydningsfuld virkning af methysergid til profylaktisk behandling af svær og invaliderende migræne. For indikationen "*klyngehovedpine*" henviste ansøgeren til en oversigtsartikel¹¹, der pegede på profylaktisk virkning af methysergid, navnlig ved den episodiske form af klyngehovedpine, og til en

¹ Lance JW *et al.* An evaluation of methysergid in the prevention of migraine and other vascular headaches. *Med J Aust* 1963; 814-818.

² Pedersen E, Møller CE. methysergid in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 19667(4):520-526

³ Ryan RE. Double-blind crossover comparison of BC-105, methysergid, and placebo in the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 19688(3): 118-126.

⁴ Shekelle RB, Ostfeld AM. methysergid in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 19645:201-204

⁵ Curran DA, Lance JW. Clinical trial of methysergid and other preparations in the management of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964; 27:463-9.

⁶ Southwell N, Williams J, Mackenzie I. methysergid In *The Prophylaxis Of Migraine*. *Lancet* 1964 Jul 3;523-4.

⁷ Whewell J. methysergid in prophylaxis of migraine: a clinical trial in general practice. *Br Med J* 1966; 2(5510):394-5.

⁸ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1 (2007)

⁹ Evers S, Afra J, Frese A *et al.* EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep; 16(9):968-81.

¹⁰ Lanteri-Minet M *et al.* Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Jan; 169(1): 14-29. doi: 10.1016/j.neurol.2012.07.022. Epub 2012 Dec 13.

¹¹ Kudrow L. *Cluster Headache Mechanisms and management*. Vi 1 ed. Oxford: Oxford University Press, 1980:

undersøgelse¹², hvor 69 % af patienter med klyngehovedpine beskrev resultaterne som gode til udmærkede. To undersøgelser, nemlig en observationsundersøgelse og en prospektiv undersøgelse, gav mindre overbevisende evidens¹³, idet ca. 26 % af patienterne fik et tilfredsstillende, godt eller udmærket udfald. I en nyere oversigtsartikel¹⁴ blev methysergid og verapamil beskrevet som de nyttigste behandlinger til den episodiske form af klyngehovedpine.

CHMP bemærkede, at evidensen fra kliniske undersøgelser af virkningen af methysergid til profylaktisk behandling af klyngehovedpine er mindre fyldestgørende end evidensen for migræneprofylakse, og at størstedelen af undersøgelserne har en række begrænsninger.

CHMP bemærkede endvidere, at methysergid er medtaget som en andetvalgsbehandling i de seneste anbefalinger for forebyggende behandling af klyngehovedpine fra EFNS (2006)¹⁵ og desuden er opført på listen over forebyggende behandlinger af klyngehovedpine i nyligt offentliggjorte vejledninger^{16,17,18}.

CHMP bemærkede yderligere, at eksperter anbefaler methysergid som redningsbehandling, der er forbeholdt patienter, hos hvem andre behandlinger har slået fejl.

Der blev ikke forelagt data til underbygning af virkningen af methysergid til "*behandling af diarré forårsaget af karcinoid sygdom*", og virkningen ved denne indikation anses derfor ikke for at være påvist. I denne forbindelse tog CHMP til efterretning, at en af markedsføringstilladelsesindehaverne for de produkter, som denne indikation er godkendt for, underrettede CHMP om, at virksomheden havde til hensigt frivilligt at trække indikationen "*diarré forårsaget af karcinoid syndrom*" tilbage.

CHMP henholdt sig til rådgivningen fra den videnskabelige rådgivende gruppe, der blev indkaldt til et møde i september 2013, hvor eksperterne ud fra deres kliniske erfaringer drøftede, om der kan fastlægges en population, der har et behandlingsbehov for orale produkter indeholdende methysergid, når standardbehandlingen ved disse indikationer har været ineffektiv. Med baggrund i kliniske erfaringer hos eksperter i hovedpine fandt den videnskabelige rådgivende gruppe, at en lille andel af de populationer, der lider af migræne og af klyngehovedpine, synes at have fordel af behandling med methysergid, når tidligere behandlinger har slået fejl.

CHMP henholdt sig desuden til tredjepartsindlæg fra patienter og sundhedspersoner, der blev modtaget under vurderingen, og understregede vigtigheden af fortsat at råde over dette produkt til en population, der er lille, men har få eller slet ingen behandlingsalternativer ved en invaliderende sygdom.

Sikkerhed

Til vurdering af sikkerheden af methysergid gennemgik CHMP data fra litteraturen og sikkerhedsdatabaser, herunder spontane indberetninger og videnskabelige artikler.

Incidensraterne af valvulær og pulmonal fibrose hos patienter, der behandles med methysergid, blev påvist at svare til raterne i den almindelige befolkning^{19,20,21,22}. Disse resultater må dog tages med

¹² Lovshin LL. Use of methysergid in the treatment of extracranial vascular headache. *The Journal of Head and Face Pain* 1963; 3(3): 107-11.

¹³ Krabbe A. Limited efficacy of methysergid in cluster headache. A clinical experience. *Cephalalgia* 1989; 9 (SUPPL. 10): 404-5.

¹⁴ Pradalier A, Baudesson G, Vincent D, Imberty-Campinos C. Treatment of the cluster headache. *Rev Med Interne* 2001; 22(2): 151-62.

¹⁵ May A, Leone M, Afra J et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006 Oct; 13(10): 1066-77.

¹⁶ MacGregor EA, Steiner TJ, Davies PTG. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. British Association for the Study of Headache 2010(3rd edition (1st revision)).

¹⁷ Sarchielli P. XI Congress of the International headache society. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(4): 959-75.

¹⁸ Bendtsen L, Birk S, Kasch H et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society. *J Headache Pain* 2012; 13(Suppl 1): S1- S29.

¹⁹ Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergid therapy. *Am Heart J* 1974; 88(5): 640-55.

²⁰ Steffensen C, Maegbaek ML, Laurberg P, Andersen M, Kistorp CMN, Norrelund H, et al. Heart valve disease among patients with hyperprolactinemia: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97(5): 1629-34.

²¹ Silberstein SD. methysergid. *Cephalalgia* 1998; 18(7): 421-35.

forbehold, da de i undersøgelserne anvendte metoder til påvisning af fibrose ikke er tilstrækkeligt følsomme, navnlig for valvulær fibrose. Den faktiske incidensrate kan være undervurderet, og risikoen for fibrose er antagelig højere. For retroperitoneal fibrose er der evidens for øget risiko ved behandling med methysergid (200 mod 1,3 pr. 100 000 patienter)^{23,24}.

De foreliggende data synes at vise, at fibroseudvikling ikke er relateret til patientens alder. Desuden synes udvikling af fibrose at være korreleret med behandlingsvarigheden, idet de fleste patienter udviklede fibrotiske hændelser efter langvarig behandling (mindst et år). Der er imidlertid også indberettet tilfælde med en behandlingsvarighed på under seks måneder, hvorfor forekomst af fibrose ved korttidsbehandling ikke kan udelukkes. Størstedelen af de patienter (92,4 %), der udviklede fibrose, fik daglige doser af methysergid inden for de gældende anbefalinger (≤ 6 mg/dag).

I betragtning af antallet af indberettede tilfælde af fibrose og den sandsynlige underindberetning kan risikoen for fibrotiske reaktioner i forbindelse med methysergid ikke udelukkes. CHMP bemærkede, at fibrose kan være livstruende, og at nogle af de indberettede retroperitoneale fibrotiske reaktioner er meget svære (ureterfibrose, bilateral stentindlæggelse, bilateral nefrostomi mv.).

CHMP bemærkede, at det mekanistiske grundlag for fibrose synes at være velunderbygget og er i overensstemmelse med den kendte sammenhæng mellem anvendelse af methysergid og fibrose, som er indberettet i forbindelse med valvulær hjertesygdom siden midten af 1960'erne. Da fibrotiske reaktioner menes at have sammenhæng med vedholdende agonistisk aktivering af 5-HT_{2B}-receptoren, vil langtidsbehandling med methysergid udsætte patienterne for potentialet for vævsfibrose medieret af den vigtigste aktive metabolit, methylergometrin. Der kan derfor ikke udelukkes en kausal sammenhæng mellem methysergid og fibrotiske reaktioner.

CHMP henholdt sig til den videnskabelige rådgivende gruppes udtalelse, der anbefalede indførelse af visse foranstaltninger til minimering af risikoen for fibrotiske reaktioner ved ordination af methysergid. Foranstaltningerne består i begrænset behandlingsvarighed, optimal behandlingsdosis, overvågning ved speciallæge og information til ordinerende læger og patientorganisationer. Den rådgivende videnskabelige gruppe fandt det desuden nødvendigt at overvåge patienterne ved baseline og hver sjette måned under behandlingen (ultralydsundersøgelse af hjertet, MR-scanning af abdomen, lungefunktionstest) med henblik på at opdage al fibrose, før der er indtrådt svære og potentielt irreversible reaktioner.

Samlet fandt CHMP, at methysergid synes at være til fordel for en lille patientpopulation med migræne og klyngehovedpine. På grund af den påviste fibroserisiko bør der imidlertid indføres passende risikominimeringsforanstaltninger. Indikationen bør indskrænkes til patienter med funktionel invaliditet efter forudgående svigt af andre behandlinger. CHMP anbefalede desuden, at behandling med methysergid bør indledes og overvåges af specialiserede læger med erfaring i behandling af migræne og klyngehovedpine. Der bør indsættes advarsler om risikoen for fibrose i produktinformationen samt foranstaltninger til overvågning af patienten for fibroseudvikling, og dette bør desuden formidles gennem oplysningsmateriale til ordinerende læger og patienter.

Benefit/risk-forholdet

Efter gennemgang af alle data, der er forelagt skriftligt af markedsføringstilladelsesindehaveren, konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende methysergid er positivt til:

- *profylaktisk behandling af svær intraktable migræne (med eller uden forvarsel) med funktionel invaliditet hos voksne.*

²² Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):810-6.

²³ Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, Sadowsky NL. Fibrotic disorders associated with methysergid therapy for headache. *N Engl J Med* 1966;274(7):359-68.

²⁴ van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse ALHJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (GBR)* 2009;88(4):193-201.

Methysergid bør kun anvendes efter fejlslagen behandling med andre sædvanlige klasser af lægemidler i tilstrækkelig lang tid (mindst 4 måneder) ved den maksimale tolererede dosis. Alvorlig intolerans over for eller kontraindikation af førstevalgslægemidlet sidestilles med behandlingssvigt.

Methysergid er ikke effektivt til behandling af et manifest migræneanfald

- *profylaktisk behandling af episodisk og kronisk klyngehovedpine hos voksne. Der skal have været forudgående behandlingssvigt af mindst to klasser lægemidler, før behandling med methysergid påbegyndes. Behandlingen skal have haft en varighed af mindst to måneder, før det kan konkluderes, om der er behandlingssvigt.*

Dette er betinget af de vedtagne begrænsninger, advarsler og andre ændringer i produktinformationen samt supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

For indikationen "*behandling af diarré forårsaget af karcinoid sygdom*" konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet er negativt, da der klart er påvist fibroserisiko, men ikke gavnlige virkninger.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende methysergid
- udvalget gennemgik alle foreliggende data om virkningen og sikkerheden af lægemidler indeholdende methysergid, navnlig vedrørende risikoen for fibrotiske reaktioner
- udvalget fandt det sandsynligt, at der er kausal sammenhæng mellem methysergid og fibrotiske reaktioner, baseret på de foreliggende data (hovedsagelig for retroperitoneal fibrose). Sådanne bivirkninger kan være alvorlige og i nogle tilfælde irreversible og potentielt fatale
- udvalget bemærkede, at der ikke er evidens for virkningen af methysergid til behandling af diarré forårsaget af karcinoid sygdom, og at de potentielle fordele for patienter ved denne indikation derfor ikke opvejer den påviste risiko
- udvalget fandt, at der er nogen evidens for, at methysergid har en klinisk betydningsfuld virkning til profylaktisk behandling af svær invaliderende migræne og klyngehovedpine, for hvilke der kun findes begrænsede behandlingsalternativer. Desuden kan der indføres foranstaltninger til minimering af risikoen for fibrose
- CHMP fandt derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende methysergid:
 - er gunstigt til *profylaktisk behandling af svær intraktable migræne (med eller uden forvarsel) med funktionel invaliditet hos voksne.*
Methysergid bør kun anvendes efter fejlslagen behandling med andre sædvanlige klasser af lægemidler i tilstrækkelig lang tid (mindst 4 måneder) ved den maksimale tolererede dosis. Alvorlig intolerans over for eller kontraindikation af førstevalgslægemidlet sidestilles med behandlingssvigt.
Methysergid er ikke effektivt til behandling af et manifest migræneanfald.
Dette forudsætter, at de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger anvendes
 - er gunstigt til *profylaktisk behandling af episodisk og kronisk klyngehovedpine hos voksne.*
Der skal have været forudgående behandlingssvigt af mindst to klasser lægemidler, før behandling med methysergid påbegyndes. Behandlingen skal have haft en varighed af mindst to måneder, før det kan konkluderes, om der er behandlingssvigt.
Dette forudsætter, at de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger anvendes
 - ikke er gunstigt til *behandling af diarré af forårsaget af karcinoid sygdom*

anbefaler CHMP i medfør af artikel 116 i direktiv 2001/83/EF ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for de i bilag I omhandlede lægemidler, der indeholder methysergid.