

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Methysergid enthaltenden Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Methysergid ist ein Mutterkornalkaloid, das im Jahr 1959 erstmals in der klinischen Praxis beschrieben wurde. Methysergid bindet mit unterschiedlichen Affinitäten an eine Reihe von serotonergen Rezeptoren (5-HT-Rezeptoren). Insbesondere bindet es an den 5-HT_{2B}-Rezeptor und wirkt dort als Antagonist. Es gibt eine Reihe von pharmakologischen Mechanismen, durch die Methysergid einer Migräne vorbeugen kann. So zeigen beispielsweise einige Daten, dass seine antagonistische Wirkung am 5-HT_{2B}-Rezeptor bei der Prophylaxe der Migräne eine Rolle spielt.

Methysergid wird derzeit für die Prophylaxe von Migränekopfschmerzen, Clusterkopfschmerzen sowie auch für die Behandlung von karzinoidbedingtem Durchfall angewendet (der jeweilige Wortlaut des Anwendungsgebietes kann von Produkt zu Produkt variieren).

Methysergid enthaltende Produkte sind aktuell in den folgenden EU-Ländern zugelassen: Belgien, Frankreich, Niederlande und Vereinigtes Königreich.

Im Jahr 2011 wurden in einem nationalen Pharmakovigilanzbericht in Frankreich schwere Fälle von Valvulopathie (Herzklappenerkrankung) sowie von Lungen-, Pleura- und Retroperitonealfibrose beschrieben, die mit der Anwendung von Methysergid enthaltenden Arzneimitteln in Zusammenhang standen. Frankreich kam daher zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Methysergid enthaltenden Arzneimitteln überprüft werden sollte und leitete eine Befassung nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein.

Wirksamkeit

Der CHMP hat die Gesamtheit der verfügbaren Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Methysergid berücksichtigt.

Für das Anwendungsgebiet „*Migräneprophylaxe*“ wurden Daten aus randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien vorgelegt^{1,2,3,4}. Die Ergebnisse dieser Studien weisen darauf hin, dass Methysergid im Vergleich zu Placebo bei der Prophylaxe von Migräne wirksam ist. Darüber hinaus wurden weitere Studien zum Vergleich von Methysergid mit Placebo oder Komparatoren eingereicht. Einige davon belegten ebenfalls die Wirksamkeit von Methysergid im Vergleich zu Placebo bei dieser Indikation^{5,6,7}. Der CHMP betonte, dass diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden sollten, da diese Studien alt sind und in der Regel nicht mit den auf dem neuesten Stand beruhenden aktuellen Methoden durchgeführt wurden⁸.

Der CHMP bemerkte des Weiteren, dass Methysergid in den neuesten Empfehlungen der European Federation of Neurological Societies (EFNS, 2009)⁹ zur Präventivbehandlung der Migräne aufgeführt ist. Es wird dort als Medikament dritter Wahl für die Migräneprophylaxe genannt, das nur kurzfristig

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

² Pedersen E, Möller CE. Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 1966; 7(4):520-526

³ Ryan RE. Double-blind crossover comparison of BC-105, methysergide, and placebo in the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 1968; 8(3):118-126.

⁴ Shekelle RB, Ostfeld AM. Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1964; 5:201-204

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

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

⁷ Whewell J. Methysergide 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.

angewendet werden sollte. In den neuesten französischen Empfehlungen aus dem Jahr 2013 wird Methysergid als Migräneprophylaxe vom Grad B oder C (wahrscheinlich effektiv) eingestuft¹⁰. In Anbetracht sämtlicher verfügbarer Daten ist der CHMP der Meinung, dass es einige Belege für eine klinisch signifikante Wirksamkeit von Methysergid bei der prophylaktischen Behandlung einer schweren und beeinträchtigenden Migräne gibt.

Im Hinblick auf das Anwendungsgebiet „*Clusterkopfschmerzen*“ verwies der Antragsteller auf einen Übersichtsartikel,¹¹ der Hinweise auf eine prophylaktische Wirksamkeit von Methysergid enthält, insbesondere bei der episodischen Form von Clusterkopfschmerzen, sowie auf eine Studie,¹² bei der 69 % der Patienten mit Clusterkopfschmerzen über gute bis hervorragende Ergebnisse berichteten. Zwei weitere Studien, eine Beobachtungs- und eine prospektive Studie, ergaben weniger überzeugende Daten:¹³ Nur bei rund 26 % der Patienten waren die Ergebnisse befriedigend, gut oder sehr gut. In einer neueren Übersichtsarbeit¹⁴ wurden Methysergid und Verapamil als die wirksamsten Therapien bei der episodischen Form von Clusterkopfschmerzen genannt.

Der CHMP stellte fest, dass die bei klinischen Prüfungen erhaltenen Belege für die Wirksamkeit von Methysergid als prophylaktische Behandlung bei Clusterkopfschmerzen im Vergleich zu den Daten, die für die Migräne-Prophylaxe vorliegen, weniger belastbar sind und dass die Mehrzahl der Studien eine Reihe von Einschränkungen aufweisen.

Der CHMP stellte ferner fest, dass Methysergid als zweite Therapiewahl in die neuesten Empfehlungen der EFNS (2006) zur Präventivbehandlung von Clusterkopfschmerzen¹⁵ sowie in kürzlich veröffentlichten Leitlinien in die Liste der präventiven Therapien bei Clusterkopfschmerzen aufgenommen wurde^{16,17,18}. Darüber hinaus stellte der CHMP fest, dass Methysergid von Sachverständigen als Bedarfsmedikation empfohlen wird, die auf Patienten beschränkt werden sollte, bei denen andere Therapien versagt haben.

Es wurden keine Daten eingereicht, die die Wirksamkeit von Methysergid bei der „*Behandlung von karzinoidbedingtem Durchfall*“ belegen. Es wird daher davon ausgegangen, dass für dieses Anwendungsgebiet keine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. In diesem Zusammenhang vermerkte der CHMP die Tatsache, dass einer der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die für dieses Anwendungsgebiet zugelassen sind, den CHMP von seiner Absicht informierte, die Indikation „*Durchfall im Rahmen eines Karzinoid-Syndroms*“ freiwillig zurückzuziehen.

Der CHMP nahm die Empfehlung der Wissenschaftlichen Beratergruppe (SAG) zur Kenntnis, die im September 2013 zusammentrat. Dabei erörterten die Sachverständigen auf der Grundlage ihrer klinischen Erfahrung, ob es möglich ist, eine Patientengruppe zu definieren, bei der für den Fall, dass die Standardbehandlung für diese Indikationen unwirksam ist, ein therapeutischer Bedarf für orale, Methysergid enthaltende Arzneimittel besteht. Gestützt auf die klinische Erfahrung von Kopfschmerz-Experten war die SAG der Ansicht, dass ein kleiner Anteil der Patienten, die an Migräne oder

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. 1 ed. Oxford: Oxford University Press; 1980.

¹² Lovshin LL. Use of methysergide 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 methysergide 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.

Clusterkopfschmerzen leiden und bei denen frühere Therapien versagt haben, offensichtlich von einer Behandlung mit Methysergid profitiert.

Der CHMP nahm darüber hinaus während der Prüfung eingegangene Stellungnahmen von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe zur Kenntnis, die die Wichtigkeit einer weiteren Verfügbarkeit dieses Arzneimittels für eine Patientengruppe unterstrichen, die zwar klein ist, aber über nur wenige oder gar keine therapeutischen Alternativen für eine stark beeinträchtigende Krankheit verfügt.

Sicherheit

Bei der Bewertung der Sicherheit von Methysergid berücksichtigte der CHMP Daten aus der Literatur- und Sicherheitsdatenbank, die spontane Meldungen und Berichte in der veröffentlichten Literatur einschlossen.

Die Inzidenzraten von Herzklappen- und Lungenfibrose bei Methysergid-behandelten Patienten erwies sich als ähnlich wie bei der allgemeinen Bevölkerung^{19,20,21,22}. Allerdings sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da die Nachweisverfahren für Fibrose, die in diesen Studien angewendet wurden, nicht empfindlich genug sind, insbesondere bei Herzklappenfibrose. Die tatsächliche Inzidenzrate wird unter Umständen unterschätzt und das Risiko der Fibrose liegt möglicherweise höher. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass das Risiko der Retroperitonealfibrose bei Methysergid-behandelten Patienten erhöht ist (200 im Vergleich zu 1,3 pro 100 000 Patienten)^{23,24}.

Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass zwischen dem Auftreten von Fibrose und dem Alter der Patienten kein Zusammenhang besteht. Dagegen scheint die Entwicklung von Fibrose mit der Behandlungsdauer zu korrelieren, da fibrotische Ereignisse bei den meisten Patienten nach einer Langzeittherapie (mindestens ein Jahr) auftraten. Allerdings wurden auch Fälle von Fibrose nach einer Behandlungsdauer von bis zu sechs Monaten beobachtet, so dass die Möglichkeit eines Auftretens von Fibrose auch nach Kurzzeitbehandlung nicht ausgeschlossen werden kann. Die Mehrzahl der Patienten (92,4 %), bei denen sich eine Fibrose entwickelte, erhielten Methysergid täglich im derzeit empfohlenen Dosisbereich (≤ 6 mg pro Tag).

In Anbetracht der Anzahl gemeldeter Fibrosefälle und der wahrscheinlichen Dunkelziffer kann das Risiko fibrotischer Reaktionen auf Methysergid nicht ausgeschlossen werden. Der CHMP stellte fest, dass Fibrose ein lebensbedrohliches Problem sein kann und dass einige der beobachteten Fälle von Retroperitonealfibrose als sehr schwer eingestuft wurden (Harnleiterfibrose, bilaterales Stenting der Harnleiter, bilaterale Nephrostomie usw.).

Der CHMP bemerkte, dass die mechanistische Grundlage für die Fibrose gut charakterisiert zu sein und zu dem bekannten Zusammenhang zwischen der Anwendung von Methysergid und Herzklappenfibrose zu passen scheint, der seit Mitte der 1960er Jahre beobachtet wird. Da man davon ausgeht, dass fibrotische Veränderungen auf eine dauerhafte agonistische Aktivierung des 5-HT_{2B}-Rezeptors zurückgehen, sind die Patienten bei einer Langzeitbehandlung mit Methysergid dem Risiko einer Gewebefibrose ausgesetzt, die durch Methylergometrin, den hauptsächlich aktiven Metaboliten des Wirkstoffs, verursacht wird. Ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen fibrotischen Reaktionen und Methysergid kann daher nicht ausgeschlossen werden.

¹⁹ Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide 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. Methysergide. *Cephalalgia* 1998; 18(7): 421-35.

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 methysergide 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.

Der CHMP berücksichtigte die Ansicht der SAG, die empfahl, bei der Verschreibung von Methysergid verschiedene Maßnahmen zur Minimierung des Risikos fibrotischer Reaktionen zu ergreifen. Dazu gehörten eine begrenzte Behandlungsdauer, optimale Dosierung der Behandlung, Überwachung durch einen Spezialisten und Informationen für verschreibende Ärzte sowie für Patientenorganisationen. Die SAG schlug außerdem vor, dass die Patienten zu Beginn einer Behandlung und dann alle sechs Monate während der Behandlung kontrolliert werden sollten (Herz-Ultraschall, Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Bauchraums, Lungenfunktionstests), um alle Fibrosen erkennen zu können, bevor schwere und möglicherweise irreversible Veränderungen eingetreten sind.

Insgesamt kam der CHMP zu der Auffassung, dass Methysergid einer kleinen Patientengruppe mit Migräne und Clusterkopfschmerzen einen therapeutischen Nutzen bietet. Angesichts des nachgewiesenen Risikos einer Fibrose sollten jedoch geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden. Das Anwendungsgebiet sollte auf Patienten mit Funktionsstörungen begrenzt werden, bei denen andere Behandlungen fehlgeschlagen sind. Der CHMP empfahl darüber hinaus, dass eine Behandlung mit Methysergid von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Migräne und Clusterkopfschmerzen eingeleitet und überwacht werden sollte. In die Produktinformation sollten Warnhinweise zum Fibrosesrisiko sowie Maßnahmen zur Überwachung von Patienten im Hinblick auf das Auftreten von Fibrose aufgenommen werden. Diese sollten den verschreibenden Ärzten und Patienten auch anhand von Informationsmaterial mitgeteilt werden.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Nach Prüfung aller von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich vorgelegten Daten kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Methysergid günstig ist bei:

- der *prophylaktischen Behandlung von schwerer, nicht behandelbarer Migräne (mit oder ohne Aura) mit funktioneller Beeinträchtigung bei Erwachsenen.*
Methysergid ist nur nach erfolgloser Behandlung mit anderen Klassen von Standardarzneimitteln über eine ausreichende Behandlungsdauer (mindestens 4 Monate) und in der höchsten verträglichen Dosis anzuwenden. Schwere Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen ein Arzneimittel der ersten Wahl wird als Therapieversagen angesehen.
Methysergid ist nicht wirksam bei der Behandlung eines Migräneanfalls, der bereits begonnen hat.
- der *prophylaktischen Behandlung von episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzen bei Erwachsenen.*
Patienten sollten vor der Einleitung einer Behandlung mit Methysergid mindestens 2 Klassen von Arzneimitteln erfolglos angewendet haben. Die Behandlung muss über mindestens 2 Monate durchgeführt worden sein, bevor auf ein Therapieversagen geschlossen wird.

Des Weiteren gelten die beschlossenen Warnhinweise, die sonstigen Änderungen der Produktinformationen und die weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung.

Im Hinblick auf die Indikation „Behandlung von karzinoidbedingtem Durchfall“ kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist, da zwar eindeutige Belege für das Risiko einer Fibrose, aber keinerlei Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen vorliegen.

Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP hat das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Methysergid enthaltende Arzneimittel berücksichtigt.
- Der Ausschuss hat alle vorliegenden Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Methysergid enthaltenden Arzneimitteln geprüft, insbesondere im Hinblick auf das Risiko fibrotischer Veränderungen.
- Der Ausschuss stellte fest, dass den vorliegenden Daten nach zu urteilen ein kausaler Zusammenhang zwischen Methysergid und fibrotischen Reaktionen wahrscheinlich ist (vor allem in Bezug auf Retroperitonealfibrose). Diese Nebenwirkungen können schwerwiegend und in einigen Fällen irreversibel und potenziell tödlich sein.
- Der Ausschuss stellte fest, dass es keine Belege für eine Wirksamkeit von Methysergid bei der Behandlung von karzinoidbedingtem Durchfall gibt und dass daher bei dieser Indikation das festgestellte Risiko den möglichen Nutzen für die Patienten überwiegt.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass es einige Belege für eine klinisch signifikante Wirksamkeit von Methysergid bei der prophylaktischen Behandlung der schweren, funktionell beeinträchtigenden Migräne und von Clusterkopfschmerzen gibt, Erkrankungen, für die die therapeutischen Alternativen begrenzt sind. Darüber hinaus können Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden, um das Risiko einer Fibrose zu minimieren.
- Auf dieser Grundlage kam der CHMP zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Methysergid enthaltenden Arzneimitteln:
 - günstig ist bei der *prophylaktischen Behandlung von schwerer, nicht behandelbarer Migräne (mit oder ohne Aura) mit funktioneller Behinderung bei Erwachsenen. Methysergid ist nur nach erfolgloser Behandlung mit anderen Klassen von Standardarzneimitteln über eine ausreichende Behandlungsdauer (mindestens 4 Monate) und in der höchsten verträglichen Dosis anzuwenden. Schwere Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen ein Arzneimittel der ersten Wahl wird als Therapieversagen angesehen. Methysergid ist nicht wirksam bei der Behandlung eines Migräneanfalls, der bereits begonnen hat.* Dies gilt unter der Voraussetzung, dass die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung umgesetzt werden.
 - günstig ist bei der *prophylaktischen Behandlung von episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzen bei Erwachsenen. Die Patienten sollten vor der Einleitung einer Behandlung mit Methysergid mindestens 2 Klassen von Arzneimitteln erfolglos angewendet haben. Die Behandlung muss über mindestens 2 Monate durchgeführt worden sein, bevor auf ein Therapieversagen geschlossen wird.* Dies gilt unter der Voraussetzung, dass die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung umgesetzt werden.
 - nicht günstig ist bei der *Behandlung von karzinoidbedingtem Durchfall* –

empfiehlt der CHMP daher in Übereinstimmung mit Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die in Anhang I genannten Methysergid enthaltenden Arzneimittel.