

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du méthysergide (voir Annexe I)

Le méthysergide est un alcaloïde dérivé de l'ergot de seigle, qui a été décrit pour la première fois en pratique clinique en 1959. Le méthysergide se lie avec différents degrés d'affinité à une variété de récepteurs sérotoninergiques (récepteurs 5-HT). Il se fixe en particulier au récepteur 5HT_{2B}, dont il est un antagoniste. Il existe plusieurs voies pharmacologiques permettant au méthysergide d'être efficace pour la prévention de la migraine; certaines données étayent par exemple son rôle d'antagoniste du récepteur 5-HT_{2B} dans la prophylaxie de la migraine.

Le méthysergide est actuellement indiqué pour la prophylaxie des céphalées migraineuses, des algies vasculaires de la face et également pour le traitement de la diarrhée due au syndrome carcinoïde (la formulation spécifique de l'indication peut varier d'un produit à l'autre).

Des médicaments contenant du méthysergide sont actuellement autorisés dans les pays de l'UE suivants: Belgique, France, Pays-Bas et Royaume-Uni.

En 2011, une revue nationale des données de pharmacovigilance menée en France a fait état de cas graves de valvulopathie, de fibrose pulmonaire, pleurale et rétropéritonéale, associés aux médicaments contenant du méthysergide. Sur la base de ces résultats, la France a estimé que le rapport bénéfique/risque des médicaments contenant du méthysergide doit être révisé et elle a formé une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

Efficacité

Le CHMP a examiné la totalité des données disponibles relatives à la sécurité et à l'efficacité du méthysergide.

Pour l'indication "*prophylaxie de la migraine*", des données issues d'études randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo^{1,2,3,4} ont été soumises. Les résultats de ces études suggèrent une efficacité du méthysergide par comparaison avec le placebo dans la prophylaxie de la migraine. Par ailleurs, d'autres essais visant à comparer le méthysergide avec un placebo ou des médicaments de comparaison ont été présentés, dont certains ont également montré une efficacité du méthysergide par comparaison avec le placebo dans cette indication^{5,6,7}. Le CHMP a souligné que ces résultats doivent être pris avec précaution, car ces études sont anciennes et n'ont en général pas été réalisées avec la toute dernière méthodologie utilisée actuellement⁸.

Le CHMP a également noté que le méthysergide est inclus dans les dernières recommandations de traitements préventifs de la migraine de la Fédération européenne des sociétés neurologiques (*European Federation of Neurological Societies; EFNS 2009*)⁹ comme médicament de troisième choix pour la prophylaxie de la migraine uniquement pour une utilisation de courte durée, ainsi que dans les

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, Møller 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.

dernières recommandations françaises de 2013 comme médicament de grade B ou C (probablement efficace) pour la prophylaxie de la migraine¹⁰.

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles, le CHMP est d'avis qu'il existe quelques éléments de preuve d'une efficacité cliniquement significative du méthysergide dans le traitement prophylactique de la migraine sévère et invalidante.

Concernant l'indication «*algies vasculaires de la face*», le demandeur a mentionné une revue¹¹ qui suggère une efficacité prophylactique du méthysergide, en particulier pour la forme épisodique des algies vasculaires de la face, ainsi qu'une étude¹² dans laquelle 69 % des patients souffrant d'algies vasculaires de la face ont indiqué avoir obtenu des résultats bons à excellents. Deux études, une observationnelle et une prospective, ont fait état de preuves moins convaincantes¹³, avec 26 % des patients environ ayant eu des résultats satisfaisants, bons ou excellents. Dans une revue plus récente¹⁴, le méthysergide et le vérapamil sont cités comme étant les traitements les plus utiles pour la forme épisodique des algies vasculaires de la face.

Le CHMP a fait remarquer que les preuves des essais cliniques en ce qui concerne l'efficacité du méthysergide en tant que traitement prophylactique des algies vasculaires de la face sont moins robustes que celles étayant la prophylaxie de la migraine et que la majorité des études présentent plusieurs limites.

Le CHMP a par ailleurs noté que le méthysergide est inclus comme traitement de second choix dans les dernières recommandations de traitements préventifs des algies vasculaires de la face émises par l'EFNS (2006)¹⁵ et qu'il figure également sur la liste des traitements préventifs des algies vasculaires de la face dans des lignes directrices publiées récemment^{16,17,18}. De plus, le CHMP a noté que le méthysergide est recommandé par des experts comme traitement de secours, réservé à des patients chez lesquels d'autres traitements ont échoué.

Aucune donnée n'a été soumise à l'appui de l'efficacité du méthysergide dans le «*traitement de la diarrhée due au syndrome carcinoïde*» et il est par conséquent considéré que l'efficacité dans cette indication n'a pas été démontrée. À cet égard, le CHMP a pris note du fait que l'un des titulaires des autorisations de mise sur le marché des produits pour lesquels cette indication est approuvée a informé le CHMP de son intention de supprimer volontairement l'indication «*diarrhée due au syndrome carcinoïde*».

Le CHMP a salué le conseil du groupe consultatif scientifique (GCS) émis lors de sa réunion en septembre 2013, au cours de laquelle les experts ont discuté, sur la base de leur expérience clinique, de la question de savoir s'il est possible de définir une population pour laquelle il existe un besoin thérapeutique de médicaments oraux contenant du méthysergide, lorsque les traitements standards ont été inefficaces dans ces indications. Sur la base de l'expérience clinique d'experts en matière de maux de tête, le GCS a considéré qu'il y a une petite proportion des populations qui souffrent de

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.

migraine et d'algies vasculaires de la face qui semble tirer un bénéfice du traitement par le méthysergide, lorsque de précédents traitements ont échoué.

Le CHMP a par ailleurs pris note d'interventions de tierces parties, reçues de patients et de professionnels des soins de santé durant l'évaluation, mettant en lumière l'importance du maintien de la disponibilité de ce produit pour une population, qui, bien que réduite, dispose de peu ou de pas du tout d'alternatives thérapeutiques pour une maladie invalidante.

Sécurité

Afin d'évaluer la sécurité du méthysergide, le CHMP a examiné des données issues de la littérature et de bases de données de sécurité incluant des rapports spontanés et issus de la littérature.

Il a été montré que les taux d'incidence de la fibrose valvulaire et pulmonaire chez les patients traités par le méthysergide étaient similaires à ceux de la population générale^{19,20,21,22}. Cependant, ces résultats doivent être pris avec précaution, car les méthodes de détection de la fibrose utilisées dans ces études ne sont pas suffisamment sensibles, en particulier pour la fibrose valvulaire. Le taux d'incidence réel pourrait être sous-estimé et le risque de fibrose est probablement plus élevé.

Concernant le risque de fibrose rétropéritonéale, il existe des preuves d'un risque accru chez les patients traités par le méthysergide (200 versus 1,3 pour 100 000 patients)^{23,24}.

Les données existantes semblent montrer que le développement de la fibrose n'est pas lié à l'âge du patient. De plus, le développement d'une fibrose paraît corrélé à la durée de traitement, car la majorité des patients ont développé des événements fibrotiques à la suite d'un traitement de longue durée (d'au moins un an). Cependant, des cas ont également été signalés pour des durées de traitement allant jusqu'à six mois, de telle sorte que l'occurrence d'une fibrose lors d'un traitement de courte durée ne peut être exclue. La majorité des patients (92,4 %) ayant développé une fibrose recevaient des doses quotidiennes de méthysergide situé dans l'intervalle actuellement recommandé (≤ 6 mg/jour).

Compte tenu du nombre de cas de fibrose rapporté et d'une probable sous-déclaration, le risque de réactions fibrotiques associé au méthysergide ne peut être exclu. Le CHMP a noté que la fibrose peut constituer un événement engageant le pronostic vital et que certaines des réactions fibrotiques rétropéritonéales signalées sont très sévères (fibrose de l'uretère, endoprothèse urétérale bilatérale, néphrostomie bilatérale, etc.).

Le CHMP a pris note du fait que la base mécanistique de la fibrose paraît fondée et correspond à l'association connue entre l'utilisation du méthysergide et la fibrose, qui est rapportée en ce qui concerne la valvulopathie cardiaque depuis le milieu des années 1960. Comme il est supposé que les réactions fibrotiques sont associées à une activation agoniste persistante du récepteur 5-HT_{2B}, un traitement de longue durée par le méthysergide exposera les patients à la possibilité de fibrose tissulaire induite par son principal métabolite actif, la méthylergométrine. Par conséquent, le lien causal potentiel entre les réactions fibrotiques et le méthysergide ne peut être exclu.

Le CHMP a examiné le point de vue du GCS recommandant que certaines mesures doivent être prises afin de minimiser le risque de réactions fibrotiques lors de la prescription de méthysergide. Ces mesures consistent en une durée de traitement limitée, un traitement à la dose optimale, une surveillance par un spécialiste et l'information des médecins prescripteurs et des organisations de patients. Le GCS a

¹⁹ Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM. Cardiac murmurs and endocardial fibrose 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 fibrose. *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 fibrose: Prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (GBR)* 2009; 88(4): 193-201.

également considéré que les patients doivent bénéficier d'une surveillance initiale et tous les six mois pendant leur traitement (échographie cardiaque, imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale, tests de la fonction pulmonaire), afin de pouvoir identifier toute fibrose avant l'apparition de réactions sévères et potentiellement irréversibles.

Globalement, le CHMP a estimé que le méthysergide semble être bénéfique pour une petite population de patients souffrant de migraine et d'algies vasculaires de la face. Cependant, au vu du risque démontré de fibrose, des mesures appropriées de minimisation du risque doivent être mises en place. L'indication doit être limitée aux patients présentant une incapacité fonctionnelle, chez lesquels d'autres traitements ont échoué. Le CHMP a également recommandé que le traitement par le méthysergide doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du traitement de la migraine et des algies vasculaires de la face. Des mises en garde concernant le risque de fibrose doivent être ajoutées dans les informations sur le produit, ainsi que des mesures de surveillance des patients pour détecter le développement d'une fibrose; ces mesures doivent également être communiquées aux médecins prescripteurs et aux patients à l'aide de matériel éducatif.

Rapport bénéfice/risque

Après examen de l'ensemble des données présentées par le titulaire de l'AMM par écrit, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque du méthysergide est favorable dans les indications ci-dessous.

- *Traitement prophylactique de la migraine sévère (avec ou sans aura) qui ne peut pas être traitée, avec incapacité fonctionnelle chez l'adulte.*

Le méthysergide doit être utilisé uniquement si un traitement par d'autres classes de médicaments standards a échoué après une durée de traitement suffisante (au moins 4 mois) à la dose maximale tolérée. Une intolérance grave ou une contre-indication à un médicament de première ligne est considérée comme un échec du traitement.

Le méthysergide n'est pas efficace pour le traitement d'une crise de migraine déjà déclarée.

- *Traitement prophylactique des algies vasculaires épisodiques ou chroniques de la face chez l'adulte.*

Le traitement des patients par au moins 2 classes de médicaments doit avoir échoué avant l'instauration d'un traitement par le méthysergide. La durée minimale de traitement avant de conclure à l'échec est de 2 mois.

Ces indications sont acceptables sous réserve des mises en garde approuvées, d'autres modifications à apporter aux informations sur le produit et de mesures complémentaires de minimisation des risques.

Concernant l'indication «*traitement de la diarrhée due au syndrome carcinoïde*», le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque est négatif, car il y a un risque clairement démontré de fibrose, mais pas de preuve de bénéfice.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le CHMP a examiné la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant du méthysergide;
- le comité a passé en revue toutes les données disponibles relatives à l'efficacité et à la sécurité des médicaments contenant du méthysergide, en particulier en ce qui concerne le risque de réactions fibrotiques;
- le comité a estimé que sur la base des données disponibles l'existence d'un lien de cause à effet entre le méthysergide et des réactions fibrotiques est probable (principalement en ce qui concerne la fibrose rétropéritonéale). Ces effets indésirables peuvent être graves et dans certains cas irréversibles et potentiellement fatals;
- le comité a noté qu'il n'y a pas de preuve de l'efficacité du méthysergide dans le traitement de la diarrhée due au syndrome carcinoïde et que par conséquent le bénéfice potentiel pour les patients dans cette indication est inférieur au risque identifié;
- le comité a considéré qu'il y a quelques éléments de preuve d'une efficacité clinique significative du méthysergide dans le traitement prophylactique de la migraine sévère invalidante et des algies vasculaires de la face, pour lesquelles les alternatives thérapeutiques sont limitées. De plus, des mesures de minimisation des risques peuvent être mises en place pour minimiser le risque de fibrose,

le CHMP était d'avis que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du méthysergide:

- est favorable pour le *traitement prophylactique de la migraine sévère (avec ou sans aura) qui ne peut pas être traitée, avec incapacité fonctionnelle chez l'adulte.*
Le méthysergide *doit être utilisé uniquement si un traitement par d'autres classes de médicaments standards a échoué après une durée de traitement suffisante (au moins 4 mois) à la dose maximale tolérée. Une intolérance grave ou une contre-indication à un médicament de première ligne est considérée comme un échec du traitement.*
Le méthysergide *n'est pas efficace pour le traitement d'une crise de migraine déjà déclarée.*
Cette indication est acceptable sous réserve de mettre en œuvre les mesures de minimisation des risques recommandées;
- est favorable pour le *traitement prophylactique des algies vasculaires épisodiques ou chroniques de la face chez l'adulte.*
Le traitement des patients *par au moins 2 classes de médicaments doit avoir échoué avant l'instauration d'un traitement par le méthysergide. La durée minimale de traitement avant de conclure à l'échec est de 2 mois.*
Cette indication est acceptable sous réserve de mettre en œuvre les mesures de minimisation des risques recommandées;
- n'est pas favorable pour le *traitement de la diarrhée due au syndrome carcinoïde.*

En conséquence, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CHMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du méthysergide mentionnés en Annexe I.