

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke evaluatie van methysergide bevattende geneesmiddelen (zie bijlage I)

Methysergide is een ergotalkaloïde die in 1959 voor het eerst in de klinische praktijk is beschreven. Methysergide bindt met variërende affiniteit aan een reeks serotonerge receptoren (5-HT₁-receptoren). In het bijzonder bindt het aan en is het een antagonist van de 5HT_{2B}-receptor. Via een aantal farmacologische routes kan methysergide effectief zijn bij het voorkomen van migraine; sommige gegevens bekrachtigen bijvoorbeeld de rol van methysergide als antagonist van de 5-HT_{2B}-receptor in de profylaxe van migraine.

Methysergide is momenteel geïndiceerd bij de profylaxe van migrainehoofdpijn, clusterhoofdpijn en ook bij de behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïde ziekte (specifieke bewoording van de indicatie kan per product variëren).

Methysergide bevattende producten zijn momenteel toegelaten in de volgende EU-landen: België, Frankrijk, Nederland en het Verenigd Koninkrijk.

In 2011 werden in een nationale beoordeling van de Franse geneesmiddelenbewaking ernstige gevallen gemeld van valvulopathie, pulmonale, pleurale en retroperitoneale fibrose in verband met methysergide bevattende geneesmiddelen. Op basis hiervan vond Frankrijk dat de baten-risicoverhouding van methysergide bevattende producten diende te worden beoordeeld en het land initieerde een verwijzing in het kader van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG.

Werkzaamheid

Het CHMP heeft het geheel aan beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van methysergide in overweging genomen.

Voor de indicatie "*profylaxe van migraine*" werden gegevens ingediend uit gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken^{1,2,3,4}. De resultaten van deze onderzoeken suggereren de werkzaamheid van methysergide vergeleken met placebo bij de profylaxe van migraine. Bovendien werden ook verdere proeven gepresenteerd waarin methysergide met placebo of vergelijkingsmiddelen werd vergeleken, waarvan sommige eveneens de werkzaamheid van methysergide in vergelijking met placebo aantoonde bij deze indicatie^{5,6,7}. Het CHMP onderstreepte dat deze resultaten met terughoudendheid dienen te worden behandeld aangezien deze onderzoeken oud zijn en doorgaans niet uitgevoerd met de huidige moderne methodologie⁸.

Het CHMP heeft ook opgemerkt dat methysergide in de meest recente aanbevelingen van preventieve migrainebehandelingen van de European Federation of Neurological Societies (EFNS; 2009)⁹ is opgenomen als geneesmiddel van derde keus voor migraineprofylaxe, uitsluitend voor kortdurend

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.

gebruik, en in de meest recente Franse aanbevelingen van 2013 als Graad B of C (waarschijnlijk effectief) voor migraineprofyaxe¹⁰.

Het geheel aan beschikbare gegevens in aanmerking genomen, is het CHMP van mening dat er enig bewijs is voor de klinisch significante werkzaamheid van methysergide bij de profylactische behandeling van ernstige en hardnekkige migraine.

Met betrekking tot de indicatie "*clusterhoofdpijn*" verwees de aanvrager naar een beoordeling¹¹ waarin de profylactische werkzaamheid van methysergide werd gesuggereerd, met name voor de episodische vorm van clusterhoofdpijn, en naar een onderzoek¹² waarin 69% van de clusterhoofdpijnpatiënten goede tot uitstekende resultaten meldde. In twee onderzoeken, een observationeel en een prospectief, werd minder overtuigend bewijs gerapporteerd¹³, waarbij circa 26% van de patiënten voldoende, goede of uitstekende uitkomsten had. In een recentere beoordeling¹⁴ werden methysergide en verapamil genoemd als de meest zinvolle behandelingen van de episodische vorm van clusterhoofdpijn.

Het CHMP merkte op dat het bewijs van de klinische proef voor de werkzaamheid van methysergide als profylactische behandeling voor clusterhoofdpijn minder robuust is dan het bewijs voor migraineprofyaxe en dat de meeste onderzoeken een aantal beperkingen kennen.

Het CHMP merkte verder op dat methysergide is opgenomen als behandeling van tweede keus in de meest recente aanbevelingen van de EFNS voor preventieve behandelingen ter voorkoming van clusterhoofdpijn (2006)¹⁵ en ook is opgenomen in de lijst met preventieve therapieën voor clusterhoofdpijn in recentelijk gepubliceerde richtlijnen^{16,17,18}. Bovendien merkte het CHMP op dat methysergide door experts wordt aanbevolen als noodbehandeling, voorbehouden aan patiënten bij wie andere behandelingen hebben gefaald.

Er werden geen gegevens ingediend ter ondersteuning van de werkzaamheid van methysergide bij de "*behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïde ziekte*", en derhalve wordt de werkzaamheid bij deze indicatie beschouwd als niet aangetoond. In dit opzicht nam het CHMP nota van het feit dat een van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen van de producten waarvoor deze indicatie is goedgekeurd, het CHMP op de hoogte stelde van de intentie om de indicatie "*diarree veroorzaakt door carcinoïde syndroom*" vrijwillig in te trekken.

Het CHMP accepteerde het advies van de wetenschappelijke adviesgroep die in september 2013 werd bijeengeroepen. Tijdens die bijeenkomst bespraken de experts op basis van hun klinische ervaring of het mogelijk is om een populatie te definiëren waarvoor er een therapeutische behoefte aan orale methysergide bevattende producten is wanneer standaardbehandeling voor deze indicaties ineffectief is geweest. Op basis van de klinische ervaring van hoofdpijnexperts heeft de wetenschappelijke adviesgroep in aanmerking genomen dat er een klein deel van de aan migraine en aan clusterhoofdpijn

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.

lijdende populaties is dat baat lijkt te hebben bij behandeling met methysergide wanneer eerdere behandelingen hebben gefaald.

Het CHMP nam verder nota van interventies van derden die het tijdens de beoordeling van patiënten en professionele zorgverleners had ontvangen, waarbij het belang werd onderstreept van het handhaven van de beschikbaarheid van dit product voor een populatie die, zij het klein, weinig tot geen therapeutische alternatieven heeft voor een hardnekkige aandoening.

Veiligheid

Om de veiligheid van methysergide te evalueren heeft het CHMP gegevens uit literatuur en veiligheidsdatabase in overweging genomen, waaronder spontane en literatuurmeldingen.

De incidentiepercentages van valvulaire en pulmonale fibrose bij met methysergide behandelde patiënten bleek vergelijkbaar te zijn met die van de algemene populatie^{19,20,21,22}. Deze resultaten dienen echter met terughoudendheid te worden behandeld aangezien de in deze onderzoeken gebruikte detectiemethodes voor fibrose niet gevoelig genoeg zijn, met name voor valvulaire fibrose. Het echte incidentiepercentage zou onderschat kunnen worden en het risico op fibrose is waarschijnlijk hoger. Wat het risico op retroperitoneale fibrose betreft, is er bewijs van een verhoogd risico bij patiënten die met methysergide worden behandeld (200 versus 1,3 per 100 000 patiënten)^{23,24}.

Bestaande gegevens lijken aan te tonen dat de ontwikkeling van fibrose geen verband houdt met de leeftijd van de patiënt. Bovendien blijkt de ontwikkeling van fibrose te correleren met de behandelingsduur, aangezien de meeste patiënten last kregen van fibrotische voorvallen na langdurige therapie (ten minste één jaar). Er zijn echter ook gevallen gemeld met een behandelingsduur van maximaal zes maanden, dus het optreden van fibrose bij kortdurende behandeling kan niet worden uitgesloten. De meeste patiënten (92,4%) die fibrose ontwikkelden, ontvingen dagelijkse doses methysergide binnen de huidige aanbevolen dosering (≤ 6 mg/dag).

Rekening houdend met het aantal gemelde fibrosegevallen en de waarschijnlijke onderrapportage kan het risico op fibrotische reacties in verband met methysergide niet worden uitgesloten. Het CHMP merkte op dat fibrose levensbedreigend kan zijn en dat sommige van de gemelde retroperitoneale fibrotische reacties zeer ernstig zijn (ureterfibrose, bilaterale urinestents, bilaterale nefrostomie etc.). Het CHMP merkte op dat de mechanistische basis voor fibrose goed gefundeerd lijkt en past in het bekende verband tussen methysergidegebruik en fibrose, dat sinds het midden van de jaren '60 gemeld is met betrekking tot hartklepaandoeningen. Aangezien fibrotische reacties verondersteld worden verband te houden met persisterende agonistische activatie van de 5-HT_{2B}-receptor, zal langdurige behandeling met methysergide patiënten blootstellen aan het potentieel voor weefselfibrose gemedieerd door de belangrijkste actieve metabooliet ervan, methyleergometrine. Derhalve kan het potentiële causale verband tussen fibrotische reacties en methysergide niet worden uitgesloten.

Het CHMP nam de visie van de wetenschappelijke adviesgroep in overweging, die adviseerde enkele maatregelen te nemen om het risico op fibrotische reacties bij het voorschrijven van methysergide tot een minimum te beperken. Deze omvatten beperkte duur van de behandeling, optimale

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.

behandelingsdosis, specialistisch toezicht en informatie voor voorschrijvende artsen en patiëntenverenigingen. De wetenschappelijke adviesgroep vond ook dat patiënten tijdens de behandeling bij baseline en om de zes maanden dienen te worden gecontroleerd (hartecho, buik-MRI, longfunctietests) om fibrose te kunnen identificeren voordat ernstige en potentieel onomkeerbare reacties zijn opgetreden.

Over het algemeen nam het CHMP in overweging dat een kleine patiëntenpopulatie van migraine- en clusterhoofdpijnpatiënten baat lijkt te hebben bij methysergide. Met het oog op het aangetoonde risico op fibrose dienen echter adequate risicobeperkende maatregelen te worden genomen. De indicatie dient te worden beperkt tot patiënten met functionele belemmeringen bij wie andere behandelingen hebben gefaald. Het CHMP heeft ook geadviseerd dat methysergidebehandeling dient te worden gestart door gespecialiseerde artsen met ervaring in de behandeling van migraine en clusterhoofdpijn, die er ook toezicht op dienen te houden. Waarschuwingen over het risico op fibrose dienen te worden opgenomen in de productinformatie, naast maatregelen om patiënten te controleren op de ontwikkeling van fibrose, en deze dienen ook te worden gecommuniceerd aan voorschrijvers en patiënten met behulp van voorlichtingsmateriaal.

Baten-risicoverhouding

Na overweging van het geheel aan gegevens dat schriftelijk is verschaft door de houder van de handelsvergunning, heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van methysergide gunstig is bij:

- *de profylactische behandeling van ernstige hardnekkige migraine (met of zonder aura) met functionele belemmeringen bij volwassenen.*
Methysergide mag uitsluitend worden gebruikt na behandeling met andere standaardgeneesmiddelklassen zonder resultaat na voldoende behandelingsduur (ten minste vier maanden) met de maximale verdragen dosis. Ernstige intolerantie of contra-indicatie voor een eerstelijns geneesmiddel wordt beschouwd als behandelfalen.
Methysergide is niet effectief voor de behandeling van een migraineaanval die al gaande is;
- *de profylactische behandeling van episodische en chronische clusterhoofdpijn bij volwassenen.*
Patiënten dienen ten minste twee geneesmiddelklassen zonder resultaat te hebben gebruikt alvorens te starten met methysergide. De minimale duur van de behandeling voordat de conclusie 'falen' is, is twee maanden.

Dit is behoudens de overeengekomen waarschuwingen, andere wijzigingen in de productinformatie en aanvullende risicobeperkende maatregelen.

Met betrekking tot de indicatie "*behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïde ziekte*", heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding negatief is aangezien er een duidelijk aangetoond risico op fibrose is maar geen bewijs van baten.

Redenen voor wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de procedure beschouwd in het kader van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor methysergide bevattende geneesmiddelen;
- het Comité heeft alle beschikbare gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van methysergide bevattende geneesmiddelen beoordeeld, in het bijzonder met betrekking tot het risico op fibrotische reacties;
- het Comité heeft in aanmerking genomen dat een causaal verband tussen methysergide en fibrotische reacties waarschijnlijk gebaseerd is op beschikbare gegevens (hoofdzakelijk in verband met retroperitoneale fibrose). Dergelijke bijwerkingen kunnen ernstig en in sommige gevallen onomkeerbaar en potentieel dodelijk zijn;
- het Comité heeft opgemerkt dat er geen bewijs is van de werkzaamheid van methysergide bij de behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïde ziekte, en derhalve weegt bij deze indicatie het geïdentificeerde risico zwaarder dan het potentiële voordeel voor patiënten;
- het Comité heeft in aanmerking genomen dat er enig bewijs is voor de klinisch significante werkzaamheid van methysergide bij de profylactische behandeling van ernstige, hardnekkige migraine en clusterhoofdpijn waarvoor therapeutische alternatieven beperkt zijn. Daarnaast kunnen risicobeperkende maatregelen worden genomen om het risico op fibrose te minimaliseren;

was het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van methysergide bevattende producten:

- gunstig is voor de *profylactische behandeling van ernstige hardnekkige migraine (met of zonder aura) met functionele belemmeringen bij volwassenen*.
Methysergide mag uitsluitend worden gebruikt na behandeling met andere standaardgeneesmiddelklassen zonder resultaat na voldoende behandelduur (ten minste vier maanden) met de maximale verdragen dosis. Ernstige intolerantie of contra-indicatie voor een eerstelijns geneesmiddel wordt beschouwd als behandelfalen.
Methysergide is niet effectief voor de behandeling van een migraineaanval die al gaande is.
Dit is op voorwaarde dat de aanbevolen risicobeperkende maatregelen worden geïmplementeerd;
- gunstig is voor de *profylactische behandeling van episodische en chronische clusterhoofdpijn bij volwassenen*.
Patiënten dienen ten minste twee geneesmiddelklassen zonder resultaat te hebben gebruikt alvorens te starten met methysergide. De minimale duur van de behandeling voordat de conclusie 'falen' is, is twee maanden.
Dit is op voorwaarde dat de aanbevolen risicobeperkende maatregelen worden geïmplementeerd;
- niet gunstig is voor de *behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïde ziekte*.

Derhalve adviseert het CHMP in overeenstemming met artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van methysergide bevattende geneesmiddelen waarnaar in bijlage I wordt verwezen.