

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel innehållande metysergid (se bilaga I)

Metysergid är en ergotalkaloid, som första gången beskrevs i klinisk praxis 1959. Metysergid binder med olika affiniteter till en rad serotonerga receptorer (5-HT-receptorer). I synnerhet binder det till och är en antagonist till 5HT_{2B}-receptorn. Det finns ett antal farmakologiska mekanismer med vilka metysergid kan vara effektivt vid förebyggande av migrän, exempelvis stödjer vissa data 5-HT_{2B}-receptorns antagonistroll vid profylax av migrän.

Metysergid är för närvarande indicerat för profylax av migrän, klusterhuvudvärk och även för behandling av diarré orsakad av karcinoid sjukdom (indikationernas specifika ordalydelse kan variera från produkt till produkt).

Produkter innehållande metysergid är för närvarande godkända i följande EU-länder: Belgien, Frankrike, Nederländerna och Storbritannien.

2011 rapporterade en fransk nationell säkerhetsöversyn allvarliga fall av valvulopati, lungfibros, pleurafibros och retroperitoneal fibros i samband med användning av läkemedel innehållande metysergid. Baserat på detta ansåg Frankrike att nytta-riskförhållandet för produkter innehållande metysergid bör granskas och utlöste en hänskjutning enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG.

Effekt

Kommittén för humanläkemedel (CHMP) har beaktat alla tillgängliga data avseende säkerhet och effekt med metysergid.

När det gäller indikationen "*profylax av migrän*" lämnades data in från randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier^{1,2,3,4}. Resultaten av dessa studier tyder på effekt av metysergid jämfört med placebo vid profylax av migrän. Dessutom presenterades även ytterligare prövningar som jämförde metysergid med placebo eller jämförelseläkemedel, varav några också visade effekt med metysergid jämfört med placebo vid denna indikation^{5,6,7}. CHMP betonade att dessa resultat bör tas med försiktighet, eftersom dessa studier är gamla och har i allmänhet inte genomförts med nuvarande moderna metoder⁸.

CHMP noterade också att metysergid ingår i de senaste rekommendationerna för migränförebyggande behandlingar från European Federation of Neurological Societies (EFNS; 2009)⁹ som tredjehandsval av läkemedel för migränprofylax och endast för korttidsanvändning, och i de senaste franska rekommendationerna från 2013 som grad B eller C (troligen effektivt) för migränprofylax¹⁰. Med tanke på alla tillgängliga data anser CHMP att det finns vissa bevis för en kliniskt signifikant effekt med metysergid vid profylaktisk behandling av svår och funktionsnedsättande migrän.

När det gäller indikationen "*klusterhuvudvärk*" hänvisade sökanden till en översiktsartikel¹¹, som antydde en profylaktisk effekt av metysergid, särskilt vid den episodiska formen av klusterhuvudvärk,

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; 4:520-526

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

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.

och till en studie¹² där 69 procent av patienterna med klusterhuvudvärk rapporterade att de fick goda till utmärkta resultat. Två studier, en observationsstudie och en prospektiv studie, rapporterade mindre övertygande bevis¹³, där omkring 26 procent av patienterna fick tillfredsställande, goda eller utmärkta resultat. I en nyare översiktsartikel¹⁴ nämns metysergid och verapamil som de mest användbara behandlingarna vid den episodiska formen av klusterhuvudvärk. CHMP noterade att bevisen från de kliniska prövningarna för metysergids effekt vid profylaktisk behandling av klusterhuvudvärk är mindre robusta jämfört med bevisen för migränprofylax och att majoriteten av studierna har ett antal begränsningar.

CHMP noterade vidare att metysergid ingår som andrahandsval av behandling i de senaste rekommendationerna för förebyggande behandling av klusterhuvudvärk från EFNS (2006)¹⁵ och ingår också i listan över förebyggande behandlingar av klusterhuvudvärk i nyligen publicerade riktlinjer^{16,17,18}. Dessutom noterade CHMP att metysergid rekommenderas av experter som "rescue"-behandling, reserverad för patienter hos vilka andra behandlingar har misslyckats.

Inga data lämnades in som stöd för metysergids effekt vid "*behandling av diarré orsakad av karcinoid sjukdom*" och det anses därför att effekt vid denna indikation inte har visats. I detta avseende noterade CHMP det faktum att en av innehavarna av godkännande för försäljning av de produkter för vilka denna indikation är godkänd, informerade CHMP om sin avsikt att frivilligt återkalla indikationen "*diarré orsakad av karcinoidsyndrom*".

CHMP bekräftade rådet från den vetenskapliga rådgivande gruppen (SAG) som sammanträdde i september 2013, då experterna diskuterade, baserat på deras kliniska erfarenhet, om det är möjligt att definiera en population för vilken det finns ett terapeutiskt behov av orala produkter innehållande metysergid när standardbehandling för dessa indikationer har varit ineffektiv. Baserat på huvudvärksexperters kliniska erfarenhet ansåg SAG att det finns en liten andel av populationerna som lider av migrän och klusterhuvudvärk som tycks ha nytta av behandling med metysergid när tidigare behandlingar har misslyckats.

CHMP noterade vidare tredjepartsinterventioner som mottagits från patienter och sjukvårdspersonal under bedömningen, vilka betonade vikten av att behålla denna produkts tillgänglighet för en population som, även om den är liten, har få eller inga behandlingsalternativ för ett funktionsnedsättande tillstånd.

Säkerhet

För att utvärdera metysergids säkerhet tog CHMP hänsyn till data från litteratur- och säkerhetsdatabas omfattande spontana rapporter och litteraturredationer.

Incidensfrekvenserna av valvulär fibros och lungfibros hos patienter som behandlas med metysergid visade sig likna dem hos den allmänna befolkningen^{19,20,21,22}. Dessa resultat bör dock tas med

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.

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

försiktighet, eftersom de metoder för detektion av fibros som användes i dessa studier inte var tillräckligt känsliga, i synnerhet när det gäller valvulär fibros. Den verkliga incidensfrekvensen kan vara underskattad och risken för fibros är troligen högre. Beträffande risken för retroperitoneal fibros finns det bevis för ökad risk hos patienter som behandlas med metysergid (200 mot 1,3 per 100 000 patienter)^{23,24}.

Befintliga data verkar visa att utveckling av fibros inte är relaterad till patientens ålder. Dessutom verkar utveckling av fibros vara korrelerad till behandlingsduration, eftersom de flesta patienter utvecklade fibrotiska förändringar efter långtidsbehandling (minst ett år). Emellertid har det även rapporterats fall med behandlingsduration på upp till sex månader, och därför kan förekomst av fibros vid korttidsbehandling inte uteslutas. Majoriteten av de patienter (92,4 procent) som utvecklade fibros fick dagliga doser av metysergid som låg inom det dosintervall som för närvarande rekommenderas (≤ 6 mg/dag).

Med tanke på det antal fall av fibros som rapporterats och den sannolika pågående rapporteringen, kan risken för fibrotiska reaktioner i samband med metysergid inte uteslutas. CHMP noterade att fibros kan vara en livshotande händelse och att några av de retroperitoneala fibrotiska reaktioner som rapporterats är mycket allvarliga (urinledarfibros, bilateral urinledarstentning, bilateral nefrostomi etc.). CHMP noterade att den mekanistiska grunden för fibros verkar vara välgrundad och passar med det kända sambandet mellan användning av metysergid och fibros, vilket har rapporterats beträffande på klaffsjukdom sedan mitten av 1960-talet. Eftersom man tror att fibrotiska reaktioner har samband med ihållande agonistaktivering av 5-HT_{2B}-receptorn, kommer långtidsbehandling med metysergid att exponera patienter för risken för vävnadsfibros som medieras av dess huvudsakliga aktiva metabolit, metylergometrin. Därför kan det potentiella orsakssambandet mellan fibrotiska reaktioner och metysergid inte uteslutas.

CHMP tog hänsyn till SAG:s synpunkt att vissa åtgärder bör vidtas för att minimera risken för fibrotiska reaktioner vid förskrivning av metysergid. Dessa inkluderade begränsad behandlingsduration, optimal behandlingsdos, specialistövervakning och information till förskrivande läkare och patientorganisationer. SAG ansåg också att patienterna skulle övervakas vid behandlingsstart och var sjätte månad under behandling (ultraljudsundersökning av hjärtat, magnetisk resonanstomografi (MRT) av buken, lungfunktionstester) för att kunna identifiera all fibros innan allvarliga och potentiellt irreversibla reaktioner har uppstått.

Sammantaget ansåg CHMP att metysergid verkar göra nytta hos en liten population av patienter med migrän och klusterhuvudvärk. Med tanke på den visade risken för fibros bör dock riskminimeringsåtgärder införas. Indikationen bör begränsas till patienter med funktionsnedsättning hos vilka andra behandlingar har misslyckats. CHMP rekommenderade också att behandling med metysergid bör initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av behandling av migrän och klusterhuvudvärk. Varningar om risken för fibros bör inkluderas i produktinformationen, vid sidan av åtgärder för att övervaka patienterna med avseende på utveckling av fibros, och dessa bör också förmedlas till förskrivare och patienter med hjälp av utbildningsmaterial.

Nytta-riskförhållande

Efter att ha beaktat alla de data som innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll skriftligen, drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för metysergid är gynnsamt vid följande:

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.

- *Profylaktisk behandling av svårbehandlad migrän (med eller utan aura) med funktionsnedsättning hos vuxna.
Metysergid ska endast användas efter misslyckad behandling med andra vanliga läkemedelsklasser efter tillräcklig behandlingsduration (minst 4 månader) vid högsta tolererbara dos. Allvarlig intolerans eller kontraindikation mot ett förstahandsläkemedel betraktas som behandlingsmisslyckande.
Metysergid är inte effektivt vid behandling av ett redan pågående migränanfall.*
- *Profylaktisk behandling av episodisk och kronisk klusterhuvudvärk hos vuxna.
Patienterna ska ha misslyckats med minst 2 läkemedelsklasser innan behandling med metysergid påbörjas. Kortaste behandlingsduration innan det anses vara ett misslyckande är 2 månader.*

Detta under förutsättning av överenskomna varningar, andra ändringar av produktinformationen och ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Beträffande indikationen "*behandling av diarré orsakad av karcinoid sjukdom*" fann CHMP att nytta-riskförhållandet är negativt, eftersom det finns en tydligt visad risk för fibros men inga bevis på nytta.

Skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- CHMP beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel innehållande metysergid.
- Kommittén granskade alla tillgängliga data beträffande effekt och säkerhet för läkemedel innehållande metysergid, särskilt med avseende på risken för fibrotiska reaktioner.
- Kommittén ansåg att ett orsakssamband mellan metysergid och fibrotiska reaktioner troligen kan baseras på tillgängliga data (främst avseende retroperitoneal fibros). Sådana biverkningar kan vara allvarliga och i vissa fall irreversibla och potentiellt dödliga.
- Kommittén konstaterade att det inte finns några bevis för metysergids effekt vid behandling av diarré orsakad av karcinoid sjukdom, och därför uppvägs den potentiella nyttan av den identifierade risken för patienter vid denna indikation.
- Kommittén ansåg att det finns vissa bevis för kliniskt signifikant effekt av metysergid vid profylaktisk behandling av svår, funktionsnedsättande migrän och klusterhuvudvärk för vilka behandlingsalternativen är begränsade. Dessutom kan riskminimeringsåtgärder införas för att minimera risken för fibros.
- Därför ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet för produkter innehållande metysergid är följande:
 - Fördelaktigt vid *profylaktisk behandling av svårbehandlad migrän (med eller utan aura) med funktionsnedsättning hos vuxna.*
Metysergid ska endast användas efter misslyckad behandling med andra vanliga läkemedelsklasser efter tillräcklig behandlingstid (minst 4 månader) vid högsta tolererbara dos. Allvarlig intolerans eller kontraindikation mot ett förstahandsläkemedel betraktas som behandlingsmisslyckande.
Metysergid är inte effektivt vid behandling av ett redan pågående migränanfall.
Detta under förutsättning att de rekommenderade riskminimeringsåtgärderna genomförs.
 - Fördelaktigt vid *profylaktisk behandling av episodisk och kronisk klusterhuvudvärk hos vuxna.* Patienterna ska ha misslyckats med minst 2 läkemedelsklasser innan behandling med metysergid påbörjas. Kortaste behandlingstid innan det anses vara ett misslyckande är 2 månader.
Detta under förutsättning att de rekommenderade riskminimeringsåtgärderna genomförs.
 - Det är inte fördelaktigt vid *behandling av diarré orsakad av karcinoid sjukdom.*

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar CHMP därför den ändring av villkoren för godkännandet för försäljning för läkemedel innehållande metysergid som anges i bilaga I.