

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen metisergida (ver Anexo I)

La metisergida es un alcaloide ergótico, descrito por primera vez en la práctica clínica en 1959. Se une con distinta afinidad a varios receptores serotoninérgicos (receptores de 5-HT). En concreto, se une al receptor 5HT_{2B} y es antagonista del mismo. Existen distintas vías farmacológicas por las que la metisergida puede ser eficaz en la prevención de la migraña, por ejemplo, algunos datos apoyan su papel de antagonista del receptor de 5-HT_{2B} en la profilaxis de la migraña.

La metisergida está indicada actualmente para la profilaxis de la cefalea migrañosa, la cefalea en racimos y también para el tratamiento de la diarrea provocada por los tumores carcinoides (el texto específico de la indicación puede variar para los distintos productos).

Los medicamentos que contienen metisergida están autorizados actualmente en los siguientes países de la UE: Bélgica, Francia, los Países Bajos y el Reino Unido.

En 2011, en una revisión de la farmacovigilancia nacional de Francia se detectaron casos graves de valvulopatía y de fibrosis pulmonar, pleural y retroperitoneal asociados a los medicamentos que contienen metisergida. Basándose en este informe, Francia consideró que se debía revisar la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metisergida e inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE.

Eficacia

El CHMP ha considerado la totalidad de los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la metisergida.

Para la indicación «*profilaxis de la migraña*», se presentaron datos de estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con un placebo^{1,2,3,4}. Los resultados de estos estudios son indicativos de la eficacia de la metisergida frente al placebo en la profilaxis de la migraña. Además, se presentaron otros ensayos que comparaban la metisergida con un placebo o con medicamentos comparadores que, en algunos casos, también demostraban la eficacia de la metisergida frente al placebo en esta indicación^{5,6,7}. El CHMP subrayó que estos resultados debían considerarse con precaución ya que los estudios son antiguos y, en general, no se habían realizado con la metodología actualizada⁸.

El CHMP también tuvo en cuenta que la metisergida está incluida en las últimas recomendaciones de tratamiento para la prevención de la migraña de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS; 2009)⁹ como fármaco de tercera línea para la profilaxis de la migraña pero solo a corto plazo y que está clasificada como de Grado B o C (probablemente eficaz) para la profilaxis de la migraña en las últimas recomendaciones de Francia de 2013¹⁰.

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; 4(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(3):118-126.

⁴ Shekelle RB, Ostfeld AM. Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1964; 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.

Considerando todos los datos disponibles, el CHMP estima que existen algunos indicios de la eficacia clínicamente significativa de la metisergida en el tratamiento profiláctico de la migraña grave e incapacitante.

En lo relativo a la indicación «*cefalea en racimos*», el solicitante presentó una revisión¹¹ que indicaba la eficacia profiláctica de la metisergida, en concreto para la forma episódica de la cefalea en racimos y un estudio¹² en el que el 69 % de los pacientes con cefalea en racimos refería resultados buenos o excelentes. Los datos publicados de otros dos estudios, uno observacional y otro prospectivo, fueron menos convincentes¹³, ya que presentaron resultados satisfactorios, buenos o excelentes aproximadamente el 26 % de los pacientes. En una revisión más reciente¹⁴, se hizo referencia a la metisergida y el verapamilo como los tratamientos más útiles para la forma episódica de la cefalea en racimos.

El CHMP estimó que los datos de los ensayos clínicos sobre la eficacia de la metisergida como tratamiento profiláctico para la cefalea en racimos son menos sólidos que los datos para la profilaxis de la migraña y que la mayoría de los estudios presenta diversas limitaciones.

El CHMP tuvo en cuenta además que la metisergida está incluida como tratamiento de segunda línea en las últimas recomendaciones de tratamiento para la prevención de la cefalea en racimos de la EFNS (2006)¹⁵ y también en la lista de tratamientos preventivos para la cefalea en racimos de las directrices publicadas recientemente^{16,17,18}. Además, el CHMP observó que los expertos recomiendan la metisergida como tratamiento de rescate, reservado a los pacientes que no responden a otros tratamientos.

No se presentaron datos que apoyaran la eficacia de la metisergida para el «*tratamiento de la diarrea provocada por los tumores carcinoides*» y, por tanto, se considera que no se ha demostrado la eficacia para esta indicación. En este sentido, el CHMP tomó nota del hecho de que uno de los titulares de las autorizaciones de comercialización de los productos aprobados para esta indicación informó al CHMP de su intención de retirar voluntariamente la indicación «*diarrea provocada por el síndrome carcinóide*».

El CHMP estimó el asesoramiento del grupo científico consultivo (SAG) que se reunió en septiembre de 2013 en el que los expertos debatieron, en base a su experiencia clínica, si se podía definir una población con necesidad terapéutica de los productos que contienen metisergida para uso oral cuando el tratamiento de referencia para estas indicaciones ha sido ineficaz. Basándose en la experiencia clínica de los expertos en cefaleas, el SAG consideró que existe una pequeña proporción de las poblaciones que padecen migraña y cefalea en racimos que parece beneficiarse del tratamiento con la metisergida, cuando los tratamientos anteriores han fracasado.

El CHMP tomó nota también de las intervenciones de terceros recibidas de pacientes y profesionales sanitarios durante la evaluación, que subrayaban la importancia de mantener la disponibilidad de este producto para esta población que, aunque pequeña, cuenta con pocas o ninguna alternativa terapéutica para una patología incapacitante.

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.

Seguridad

Para evaluar la seguridad de la metisergida, el CHMP analizó los datos de la bibliografía científica y la base de datos de seguridad que incluía los informes espontáneos y de la bibliografía.

Se observó que las tasas de incidencia de la fibrosis valvular y pulmonar en los pacientes tratados con metisergida eran similares a las de la población general^{19,20,21,22}. Sin embargo, estos resultados se deben analizar con precaución porque los métodos de detección de la fibrosis que se emplearon en estos estudios no son lo suficientemente sensibles, especialmente para la fibrosis valvular. Es posible que la tasa de incidencia real se haya infravalorado y que el riesgo de fibrosis probablemente sea mayor. Con respecto al riesgo de fibrosis retroperitoneal, los datos apuntan al aumento del riesgo en los pacientes tratados con metisergida (200 frente a 1,3 por cada 100 000 pacientes)^{23,24}.

Los datos actuales parecen demostrar que la aparición de la fibrosis no está relacionada con la edad pero sí con la duración del tratamiento, ya que la mayoría de los pacientes sufrieron acontecimientos fibróticos después del tratamiento a largo plazo (al menos un año). Sin embargo, también se han notificado casos en los que la duración del tratamiento había sido inferior a seis meses, de forma que no se puede excluir la aparición de fibrosis en el tratamiento a corto plazo. La mayoría de los pacientes (92,4 %) que presentó fibrosis recibió dosis diarias de metisergida que están dentro de las recomendaciones actuales (≤ 6 mg/día).

Teniendo en cuenta el número de casos de fibrosis notificados y que es probable que algunos casos no se notifiquen, no se puede excluir el riesgo de reacciones fibróticas asociadas a la metisergida. El CHMP consideró que la fibrosis puede ser un acontecimiento potencialmente mortal y que algunas de las reacciones fibróticas retroperitoneales notificadas son muy graves (fibrosis ureteral, implante bilateral de *stents* ureterales, nefrostomía bilateral, etc.).

El CHMP consideró que las bases mecanísticas de la fibrosis parecen tener un fundamento sólido y acorde a la asociación conocida entre el uso de la metisergida y la fibrosis, que se ha notificado relativa a la valvulopatía desde mediados de la década de 1960. Se cree que las reacciones fibróticas están asociadas a la activación persistente de los agonistas del receptor 5-HT_{2B}, por lo que el tratamiento prolongado con metisergida expone a los pacientes al riesgo de fibrosis tisular mediada por su metabolito activo principal, la metilergometrina. Por tanto, no puede excluirse la posible asociación causal entre las reacciones fibróticas y la metisergida.

El CHMP consideró la opinión del SAG que recomendaba tomar algunas medidas para reducir el riesgo de reacciones fibróticas cuando se prescribe la metisergida. Entre otras, estas medidas incluyen restringir la duración del tratamiento, optimizar la dosis de tratamiento, realizar un seguimiento a cargo de un especialista e informar a los médicos prescriptores y a las organizaciones de pacientes. El SAG también consideró que los pacientes se debían someter a pruebas antes de iniciar el tratamiento y cada seis meses posteriormente (ecocardiografía, resonancia magnética (RMN) abdominal, pruebas de la función pulmonar) para poder identificar todas las fibrosis antes de que produzcan reacciones graves y potencialmente irreversibles.

Globalmente, el CHMP consideró que la metisergida parece beneficiar a una pequeña población de pacientes con migraña y con cefalea en racimos. Sin embargo, debido al riesgo comprobado de fibrosis,

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.

se deben instaurar medidas de reducción del riesgo adecuadas. La indicación debe restringirse a los pacientes con incapacidad funcional que no hayan respondido a otros tratamientos. El CHMP también recomendó que el tratamiento con la metisergida lo inicie y supervise un médico especialista con experiencia en el tratamiento de la migraña y la cefalea en racimos. En la información sobre el producto se deben incluir las advertencias sobre el riesgo de fibrosis, junto con las medidas de seguimiento de la aparición de fibrosis en los pacientes, que también se deben comunicar a los médicos prescriptores y a los pacientes mediante material educativo.

Relación riesgo/beneficio

Habiendo considerado los datos globales presentados por los TAC por escrito, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de la metisergida es favorable para:

- *el tratamiento profiláctico de la migraña intratable grave (con o sin aura) con discapacidad funcional en adultos.*
La metisergida *solo debe emplearse tras el fracaso del tratamiento con otras clases de medicamentos de referencia después de una duración suficiente del tratamiento (al menos 4 meses) a la dosis máxima tolerada. La intolerancia grave o la contraindicación a un medicamento de primera línea se considera como fracaso del tratamiento.*
La metisergida *no es eficaz para tratar una crisis migrañosa ya establecida.*
- *el tratamiento profiláctico de la cefalea en racimos episódica y crónica en adultos.*
Los pacientes deben haber fracasado con al menos 2 clases de medicamentos antes de iniciar el tratamiento con la metisergida. La duración mínima del tratamiento antes de determinar el fracaso es de 2 meses.

Esta conclusión está sujeta a las advertencias acordadas, a los otros cambios en la información sobre el producto y a las medidas adicionales de reducción del riesgo.

Con respecto a la indicación «*tratamiento de la diarrea provocada por los tumores carcinoides*», el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio es negativa porque se ha demostrado claramente el riesgo de fibrosis pero no el beneficio.

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- El CHMP consideró el procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen metisergida.
- El Comité revisó todos los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos que contienen metisergida, especialmente los relativos al riesgo de reacciones fibróticas.
- El Comité consideró que es probable que exista una asociación causal entre la metisergida y las reacciones fibróticas, basándose en los datos disponibles (principalmente los relativos a la fibrosis retroperitoneal). Estos efectos adversos pueden ser graves y en algunos casos irreversibles y potencialmente mortales.
- El Comité estimó que no existen datos que prueben la eficacia de la metisergida en el tratamiento de la diarrea provocada por los tumores carcinoides y, por tanto, el riesgo identificado supera al posible beneficio para los pacientes en esta indicación.
- El Comité consideró que existen algunos datos de una eficacia clínicamente significativa de la metisergida en el tratamiento profiláctico de la migraña grave e incapacitante y de la cefalea en racimos que cuentan con pocas alternativas terapéuticas. Además, pueden aplicarse medidas de reducción del riesgo para reducir el riesgo de fibrosis.
- Por tanto, el CHMP dictaminó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metisergida:
 - Es favorable para el *tratamiento profiláctico de la migraña intratable grave (con o sin aura) con discapacidad funcional en adultos*.
La metisergida *solo debe emplearse tras el fracaso del tratamiento con otras clases de medicamentos de referencia después de una duración suficiente del tratamiento (al menos 4 meses) a la dosis máxima tolerada. La intolerancia grave o la contraindicación a un medicamento de primera línea se considera como fracaso del tratamiento.*
La metisergida *no es eficaz para tratar una crisis migrañosa ya establecida.*
Con la condición de que se apliquen las medidas de reducción del riesgo recomendadas;
 - Es favorable para el *tratamiento profiláctico de la cefalea en racimos episódica y crónica en adultos*.
Los pacientes deben haber fracasado con al menos 2 clases de medicamentos antes de iniciar el tratamiento con la metisergida. La duración mínima del tratamiento antes de determinar el fracaso es de 2 meses.
Con la condición de que se apliquen las medidas de reducción del riesgo recomendadas;
 - No es favorable para el tratamiento de la *diarrea provocada por los tumores carcinoides*.

Por tanto, de acuerdo con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP recomienda modificar las condiciones de la autorización de comercialización para los medicamentos que contienen metisergida incluidos en el Anexo I.