

**Prilog II.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

### Ukupni sažetak znanstvene procjene lijekova koji sadrže metizergid (vidjeti Prilog I.)

Metizergid je ergot alkaloid koji je prvo opisan u kliničkoj praksi 1959. Metizergid se veže s promjenjivim afinitetom na niz serotoninergičnih receptora (5-HT receptori). Posebice se veže na receptor 5HT<sub>2B</sub> te je antagonist receptora 5HT<sub>2B</sub>. Postoje brojni farmakološki putevi kojima metizergid može uspješno djelovati u sprječavanju migrene pa tako primjerice neki podaci podržavaju ulogu antagonizma receptora 5-HT<sub>2B</sub> u profilaksi migrene.

Metizergid je trenutno indiciran u profilaksi migrenske glavobolje, *cluster* glavobolje i također u liječenju proljeva uzrokovanog karcinoidnom bolešću (specifični tekst indikacije može se razlikovati od lijeka do lijeka).

Lijekovi koji sadrže metizergid trenutno su odobreni u sljedećim državama EU-a: Belgija, Francuska, Nizozemska i Ujedinjena Kraljevina.

Tijekom nacionalnog pregleda farmakovigilancijskih podataka u Francuskoj 2011. prijavljeni su ozbiljni slučajevi valvulopatije, plućne, pleuralne i retroperitonealne fibroze povezani s lijekovima koji sadrže metizergid. Na temelju toga, Francuska je smatrala da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metizergid treba procijeniti te je pokrenula postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ.

### Djelotvornost

CHMP je uzeo u obzir ukupne dostupne podatke o sigurnosti i djelotvornosti metizergida. Za indikaciju „profilaksa migrene“ podaci su predani iz randomiziranih, dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja<sup>1,2,3,4</sup>. Rezultati ovih ispitivanja ukazuju na djelotvornost metizergida u usporedbi s placebom u profilaksi migrene. Pored toga, prikazana su i daljnja ispitivanja kojima se metizergid uspoređivao s placebom, od kojih su neka također dokazala djelotvornost metizergida u usporedbi s placebom u ovoj indikaciji<sup>5,6,7</sup>. CHMP je istaknuo da te rezultate treba tumačiti s oprezom jer su ta ispitivanja stara i općenito nisu provedena u skladu s aktualnom, suvremenom metodologijom<sup>8</sup>.

CHMP je također napomenuo da je metizergid uključen u najnovije preporuke za prevenciju migrene Europske federacije neuroloških udruženja (EFNS; 2009.)<sup>9</sup> kao lijek trećeg izbora za profilaksu migrene samo za kratkoročnu uporabu te u najnovijim francuskim preporukama iz 2013. kao lijek razreda B ili C (vjerojatno djelotvoran) za profilaksu migrene<sup>10</sup>.

Uzimajući u obzir ukupne dostupne podatke, CHMP je smatrao da postoje određeni dokazi klinički značajne djelotvornosti metizergida u profilaktičkom liječenju teške i onesposobljavajuće migrene.

S obzirom na indikaciju „*cluster* glavobolje“, podnositelj zahtjeva pozvao se na procjenu<sup>11</sup> koja je ukazala na profilaktičku djelotvornost metizergida, posebice za epizodni oblik *cluster* glavobolje i na

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

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

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

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

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

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

<sup>7</sup> Whewell J. Methysergide in prophylaxis of migraine: a clinical trial in general practice. *Br Med J* 1966; 2(5510): 394-5.

<sup>8</sup> Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1 (2007)

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Kudrow L. Cluster Headache Mechanisms and management. 1 ed. Oxford: Oxford University Press; 1980.

ispitivanje<sup>12</sup> u kojem je 69 % bolesnika s *cluster* glavoboljom prijavilo dobre do izvrsne rezultate. Dva ispitivanja, jedno opservacijsko i jedno perspektivno, zabilježila su manje uvjerljiv dokaz<sup>13</sup> pri čemu je 26 % bolesnika imalo zadovoljavajuće, dobre ili izvrsne ishode. U novijem pregledu<sup>14</sup>, metizergid i verapamil citirani su kao najkorisnije terapije u epizodnom obliku *cluster* glavobolje.

CHMP je zabilježio da su dokazi iz kliničkih ispitivanja o djelotvornosti metizergida u profilaktičkom liječenju *cluster* glavobolje manje čvrsti u usporedbi s dokazima za profilaksu migrene i da je većina ispitivanja imala brojna ograničenja.

CHMP je nadalje napomenuo da je metizergid uključen kao lijek drugog izbora u najnovije preporuke za preventivne terapije *cluster* glavobolje EFNS-a (2006.)<sup>15</sup> te je također uključen u popis preventivnih terapija za *cluster* glavobolju u nedavno objavljenim smjernicama<sup>16,17,18</sup>. Pored toga, CHMP je napomenuo da metizergid stručnjaci preporučuju kao terapiju spašavanja, rezerviranu za bolesnike kod kojih druge terapije ne djeluju.

Nisu predočeni nikakvi podaci koji bi podržali djelotvornost metizergida u „*liječenju proljeva uzrokovanog karcinoidnom bolešću*“ te se stoga smatra da djelotvornost u ovoj indikaciji nije dokazana. U tom smislu CHMP je uzeo u obzir činjenicu da je jedan od nositelja odobrenja za lijekove za koje je indikacija odobrena obavijestio CHMP o svojoj namjeri da dobrovoljno povuče indikaciju „*proljeva uzrokovan karcinoidnom bolešću*“.

CHMP je potvrdio savjet Znanstvene savjetodavne skupine (SAG) koja se sastala u rujnu 2013., a kojom prilikom su stručnjaci na temelju svog kliničkog iskustva raspravljali je li moguće definirati populaciju za koju postoji terapijska potreba za peroralnim lijekovima koji sadrže metizergid kada je standardna terapija za te indikacije neučinkovita. Na temelju kliničkog iskustva stručnjaka za glavobolju, SAG je smatrao da postoji mali dio populacije koji pati od migrene i *cluster* glavobolje, a za koji se čini da ima koristi od liječenja metizergidom kada prethodne terapije nisu djelovale.

CHMP je nadalje uzeo u obzir intervencije trećih strana zaprimljene od bolesnika i zdravstvenih djelatnika tijekom procjene u kojima se naglašava važnost daljnje dostupnosti ovog lijeka populaciji koja, iako mala, ima samo nekoliko terapijskih alternativa za onesposobljavajuće stanje ili ih uopće nema.

## **Sigurnost**

Za procjenu sigurnosti metizergida CHMP je razmatrao podatke iz literature i baze podataka o sigurnosti, uključujući spontana i literaturna izvješća.

Stope incidencije valvularne i plućne fibroze u bolesnika liječenih metizergidom pokazale su se slične onima u općoj populaciji<sup>19,20,21,22</sup>. Međutim, te rezultate treba uzeti s oprezom jer metode detekcije

<sup>12</sup> Lovshin LL. Use of methysergide in the treatment of extracranial vascular headache. The Journal of Head and Face Pain 1963; 3(3): 107-11.

<sup>13</sup> Krabbe A. Limited efficacy of methysergide in cluster headache. A clinical experience. Cephalalgia 1989; 9 (SUPPL. 10): 404-5.

<sup>14</sup> Pradalier A, Baudesson G, Vincent D, Imberty-Campinos C. Treatment of the cluster headache. Rev Med Interne 2001; 22(2): 151-62.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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)).

<sup>17</sup> Sarchielli P. XI Congress of the International headache society. Expert Opin Pharmacother 2004; 5(4): 959-75.

<sup>18</sup> 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.

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

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> Silberstein SD. Methysergide. Cephalalgia 1998; 18(7): 421-35.

fibroze korištene u ovim ispitivanjima nisu dovoljno osjetljive, posebice za valvularnu fibrozu. Stvarna stopa incidencije možda je i podcijenjena, a rizik od fibroze vjerojatno je veći. U vezi s rizikom od retroperitonealne fibroze, postoji dokaz povećanog rizika u bolesnika liječenih metizergidom (200 naspram 1,3 na 100 000 bolesnika)<sup>23,24</sup>.

Čini se da aktualni podaci pokazuju da razvoj fibroze nije povezan s bolesnikovom dobi. Pored toga, čini se da je razvoj fibroze povezan s trajanjem liječenja jer je većina bolesnika razvila fibrotičke događaje nakon dugoročne terapije (najmanje godinu dana trajanja). Međutim, također su zabilježeni slučajevi s trajanjem terapije do 6 mjeseci pa se pojava fibroze s kratkoročnom terapijom ne može isključiti. Većina pacijenata koji su razvili fibrozu (92,4 %) primali su dnevne doze metizergida unutar trenutno preporučenih raspona doza ( $\leq 6$  mg/dan).

Uzimajući u obzir broj prijavljenih slučajeva fibroze i vjerojatno nepotpuno prijavljivanje, rizik od fibrotičkih reakcija povezanih s metizergidom ne može se isključiti. CHMP je napomenuo da fibroza može biti po život opasan događaj i da je zabilježeno nekoliko vrlo teških retroperitonealnih fibrotičkih reakcija (fibroza mokraćne cijevi, bilateralno suženje mokraćne cijevi, bilateralna nefrostomija itd.). CHMP je napomenuo da se čini da je mehanicistička osnova fibroze dosta čvrsta i da odgovara poznatoj povezanosti između uporabe metizergida i fibroze koja je zabilježena u vezi s bolešću srčanih zalistaka od sredine šezdesetih godina prošlog stoljeća. S obzirom da se vjeruje da su fibrotičke reakcije povezane s perzistentnom aktivacijom agonista receptora 5-HT<sub>2B</sub>, dugoročno liječenje metizergidom izložit će bolesnike potencijalnoj fibrozi tkiva koja je posredovana njegovim glavnim aktivnim metabolita, metilergometrinske. Stoga nije moguće isključiti potencijalnu uzročnu povezanost između fibrotičkih reakcija i metizergida.

CHMP je razmatrao stajalište SAG-a u kojem se preporučuju neke mjere koje treba poduzeti kako bi se smanjio rizik od fibrotičkih reakcija prilikom propisivanja metizergida. To uključuje ograničeno trajanje liječenja, optimalnu dozu lijeka, nadzor liječnika specijalista i informacije za liječnike propisivače i udruženja bolesnika. SAG je također smatrao da bolesnike treba nadzirati na početku liječenja te potom svakih 6 mjeseci (ultrazvuk srca, snimanje abdomena magnetskom rezonancijom (NMR), testiranje funkcije pluća) kako bi se moglo identificirati sve fibrotičke reakcije prije nego se pojave ozbiljne i potencijalno ireverzibilne reakcije.

Ukupno gledano, CHMP je smatrao da se čini da metizergid pomaže maloj populaciji bolesnika s migrenom i *cluster* glavoboljama. Međutim, u smislu dokazanog rizika od fibroze, treba postaviti odgovarajuće mjere smanjenja rizika. Indikaciju treba ograničiti na pacijente s funkcionalnom onesposobljenošću kod kojih druge terapije nisu bile djelotvorne. CHMP je također preporučio da liječenje metizergidom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju migrene i *cluster* glavobolja. Upozorenja o riziku od fibroze treba uključiti u informacije o lijeku zajedno s mjerama za nadzor bolesnika u slučaju razvoja fibroze, a iste također treba priopćiti propisivačima i bolesnicima u edukativnim materijalima.

### **Procjena koristi i rizika**

Imajući u vidu ukupne podatke koje je u pismenom obliku predao nositelj odobrenja, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika metizergida povoljan u:

- *profilaktičkom liječenju teške, perzistentne migrene (s aurom ili bez nje) s funkcionalnom onesposobljenošću u odraslih osoba.*

*Metizergid treba koristiti samo nakon neuspješnih terapija drugim standardnim razredima lijekova nakon dostatnog trajanja liječenja (najmanje 4 mjeseca) pri najvećoj toleriranoj dozi.*

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> 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.

*Ozbiljna intolerancija ili kontraindikacija na lijek prve linije liječenja smatra se neuspješnom terapijom.*

*Metizergid nije djelotvoran za liječenje napadaja migrene koji već traje.*

- *profilaktičkom liječenju epizodnih i kroničnih cluster glavobolja u odraslih osoba. Prije početka liječenja metizergidom bolesnici trebaju imati neuspjeh s barem 2 razreda lijekova. Minimalno trajanje liječenja prije proglašenja terapije neuspješnom je 2 mjeseca.*

Ovo je podložno dogovorenim upozorenjima, ostalim promjenama u informacijama o lijeku i dodatnim mjerama smanjenja rizika.

Što se tiče indikacije „*liječenje proljeva uzrokovanog karcinoidnom bolešću*“, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika nepovoljan te da postoji jasno dokazan rizik od fibroze, ali ne i dokaz koristi lijeka.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

S obzirom na navedeno

- Povjerenstvo je razmatralo postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže metizergid.
- Povjerenstvo je pregledalo sve dostupne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijekova koji sadrže metizergid, posebice s obzirom na rizik od fibrotičkih reakcija.
- Povjerenstvo je smatralo da se uzročna povezanost između metizergida i fibrotičkih reakcija vjerojatno temelji na dostupnim podacima (koji se uglavnom odnose na retroperitonealnu fibrozu). Takve nuspojave mogu biti ozbiljne i u nekim slučajevima ireverzibilne te potencijalno smrtonosne.
- Povjerenstvo je zabilježilo da nema dokaza o djelotvornosti metizergida u liječenju proljeva uzrokovanog karcinoidnom bolešću i da je stoga potencijalna korist za bolesnike u ovoj indikaciji manja od identificiranog rizika.
- Povjerenstvo je smatralo da postoje određeni dokazi za klinički značajnu djelotvornost metizergida u profilaktičkom liječenju teške, onesposobljavajuće migrene i *cluster* glavobolje za koje su alternativne terapije ograničene. Pored toga, mogu se implementirati mjere smanjenja rizika kako bi se smanjio rizik od fibroze.
- Stoga je CHMP smatrao da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metizergid:
  - Povoljan za *profilaktičko liječenje teške, perzistentne migrene (s aurom ili bez nje) s funkcionalnom onesposobljenošću u odraslih osoba*.  
Metizergid *treba koristiti samo nakon neuspješnih terapija s drugim standardnim razredima lijekova nakon dostatnog trajanja liječenja (najmanje 4 mjeseca) pri najvećoj toleriranoj dozi. Ozbiljna intolerancija ili kontraindikacija na lijek prve linije liječenja smatra se neuspješnom terapijom.*  
Metizergid *nije djelotvoran za liječenje napadaja migrene koji već traje.*  
To je pod uvjetom da su usvojene preporučene mjere smanjenja rizika;
  - Povoljan je za *profilaktičko liječenje epizodnih i kroničnih cluster glavobolja u odraslih osoba*.  
*Prije početka liječenja metizergidom bolesnici trebaju imati neuspjeh s barem 2 razreda lijekova. Minimalno trajanje liječenja prije proglašenja terapije neuspješnom je 2 mjeseca.*  
To je pod uvjetom da su usvojene preporučene mjere smanjenja rizika;
  - Nije povoljan za *liječenje proljeva uzrokovanog karcinoidnom bolešću*.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve lijekove koji sadrže metizergid i koji su navedeni u Prilogu I.