

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## Wnioski naukowe

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających metysergid (patrz aneks I)

Metysergid jest alkaloidem sporyszu opisanym po raz pierwszy w praktyce klinicznej w 1959 r. Metysergid przyłącza się z różnym powinowactwem do szeregu receptorów serotoninericznych (receptorów 5-HT). W szczególności przyłącza się do receptora 5HT<sub>2B</sub>, którego jest antagonistą. Istnieje kilka szlaków farmakologicznych, za pośrednictwem których metysergid może być skuteczny w zapobieganiu migrenom, np. niektóre dane wykazują znaczenie antagonizmu w stosunku do receptora 5-HT<sub>2B</sub> w profilaktyce migreny.

Stosowanie metysergidu jest obecnie wskazane w profilaktyce migrenowego bólu głowy, gromadnych napadów bólu głowy oraz w leczeniu biegunki wywołanej rakowiakiem (treść wskazań może się różnić pomiędzy poszczególnymi produktami).

Produkty zawierające metysergid są aktualnie dopuszczone do obrotu w następujących krajach UE: Belgia, Francja, Holandia i Wielka Brytania.

W 2011 r. podczas przeglądu przeprowadzonego w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii we Francji zgłoszono występowanie ciężkich przypadków wad zastawek serca, zwłóknienia płuc i opłucnej oraz zwłóknienia pozaotrzewnowego, związanych ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających metysergid. Na tej podstawie Francja uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających metysergid należy poddać ponownej ocenie i wszczęła procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

### Skuteczność

CHMP rozpatrzył całość dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności metysergidu.

W przypadku wskazania „profilaktyka migreny” przedłożone zostały dane z randomizowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo<sup>1,2,3,4</sup>. Wyniki tych badań sugerują skuteczność metysergidu w profilaktyce migreny w porównaniu z placebo.

Dodatkowo przedłożono dalsze badania porównujące metysergid z placebo lub lekami porównawczymi, z których kilka wykazało skuteczność metysergidu w porównaniu z placebo w tym wskazaniu<sup>5,6,7</sup>.

CHMP podkreślił, że te wyniki nie są w pełni wiarygodne z uwagi na to, że badania przeprowadzono dawno temu i zasadniczo niezgodnie z obecnie obowiązującą metodologią<sup>8</sup>.

CHMP zauważył również, że metysergid ujęto w ostatnich zaleceniach Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS; 2009)<sup>9</sup> dotyczących leczenia zapobiegawczego migreny jako lek trzeciego wyboru w profilaktyce migreny wyłącznie do krótkotrwałego stosowania, a także w ostatnich francuskich zaleceniach z 2013 r. jako lek stopnia B lub C (prawdopodobnie skuteczny) w profilaktyce migreny<sup>10</sup>.

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

<sup>2</sup> Pedersen E, Møller 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 i wsp. 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 i wsp. 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.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane CHMP jest zdania, że istnieją pewne dowody istotnej klinicznie skuteczności metysergidu w leczeniu profilaktycznym ciężkiej i osłabiającej migreny.

W odniesieniu do wskazania „gromadne napady bólu głowy” wnioskodawca odwołał się do artykułu przeglądowego<sup>11</sup>, w którym sugerowana jest skuteczność metysergidu w profilaktyce migreny, zwłaszcza w przypadku epizodycznej postaci gromadnych napadów bólu głowy, oraz do badania<sup>12</sup>, w którym 69% pacjentów z gromadnymi napadami bólu głowy zgłosiła uzyskanie dobrych lub doskonałych wyników. Dowody uzyskane w dwóch badaniach, obserwacyjnym i prospektywnym, były mniej przekonujące<sup>13</sup>, ponieważ jedynie około 26% pacjentów uzyskało zadowalające, dobre lub doskonałe wyniki. W nowszym artykule przeglądowym<sup>14</sup> przytoczono stosowanie metysergidu i werapamilu jako najbardziej użytecznych metod leczenia epizodycznej postaci gromadnych napadów bólu głowy. CHMP zauważył, że dowody pochodzące z badań klinicznych, dotyczące skuteczności metysergidu w leczeniu profilaktycznym gromadnych napadów bólu głowy są mniej wiarygodne w porównaniu z dowodami dotyczącymi profilaktyki migreny oraz że większość badań miała szereg ograniczeń. CHMP zaznaczył też, że metysergid ujęto w najnowszych zaleceniach EFNS (2006)<sup>15</sup> dotyczących leczenia zapobiegawczego gromadnych napadów bólu głowy jako lek drugiego wyboru oraz że znajduje się on na liście leków zapobiegawczych w terapii gromadnych napadów bólu głowy w ostatnio opublikowanych wytycznych<sup>16,17,18</sup>. Dodatkowo CHMP zauważył, że metysergid jest zalecany przez ekspertów w leczeniu doraźnym w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia.

Nie przedłożono żadnych danych potwierdzających skuteczność metysergidu w „*leczeniu biegunki wywołanej rakowiakiem*” i w związku z tym uznaje się, że skuteczność leku w powyższym wskazaniu nie została wykazana. W związku z powyższym jeden z podmiotów odpowiedzialnych produktów, dla których to wskazanie zostało zatwierdzone, poinformował CHMP o zamiarze dobrowolnego wycofania wskazania „*leczenie biegunki wywołanej zespołem rakowiaka*”.

CHMP uznał poradę naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group, SAG), której posiedzenie odbyło się we wrześniu 2013 r. Na posiedzeniu eksperci, w oparciu o swoje doświadczenie kliniczne, dyskutowali na temat możliwości zdefiniowania populacji, dla której istnieje potrzeba terapeutyczna stosowania doustnych produktów zawierających metysergid w przypadku, gdy standardowe leczenie w tych wskazaniach jest nieskuteczne. W oparciu o doświadczenie kliniczne ekspertów od bólu głowy SAG uznała, że istnieje niewielka część populacji pacjentów cierpiących na migrenę i gromadne napady bólu głowy, która odniosła korzyści z leczenia metysergidem w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia.

Ponadto CHMP wziął pod uwagę dane dotyczące interwencji osób trzecich przedłożone przez pacjentów i personel medyczny podczas oceny, podkreślające znaczenie dostępności tych produktów dla populacji, która chociaż niewielka, ma niewiele lub nie ma innych opcji terapeutycznych w leczeniu tego osłabiającego schorzenia.

---

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

<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 i wsp. 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 i wsp. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society. J Headache Pain 2012; 13(Suppl 1): S1- S29.

## Bezpieczeństwo

W celu oceny bezpieczeństwa stosowania metysergidu CHMP rozważył dane literaturowe oraz informacje z bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, w tym zgłoszenia spontaniczne i pochodzące z piśmiennictwa.

Wykazano, że częstość występowania zwłóknienia zastawek serca i zwłóknienia płuc u pacjentów leczonych metysergidem jest podobna do tej występującej w populacji ogólnej<sup>19,20,21,22</sup>. Jednak zastosowane w badaniach metody wykrywania zwłóknienia nie są wystarczająco czułe, zwłaszcza w przypadku zwłóknienia zastawek serca. Faktyczna częstość występowania mogła być niedoszacowana, a ryzyko wystąpienia zwłóknienia jest prawdopodobnie wyższe. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zwłóknienia pozaozrownowego istnieją dowody na zwiększone ryzyko u pacjentów leczonych metysergidem (200 w porównaniu z 1,3 na 100 000 pacjentów)<sup>23,24</sup>.

Dostępne dane wydają się wykazywać, że rozwój zwłóknienia nie jest związany z wiekiem pacjenta. Dodatkowo rozwój zwłóknienia wydaje się związany z czasem trwania leczenia, ponieważ u większości pacjentów zdarzenia zwłóknienia miały miejsce po długotrwałym leczeniu (przynajmniej rocznym). Jednak zgłoszono również takie przypadki, w których czas trwania leczenia wynosił nie więcej niż sześć miesięcy, nie można więc wykluczyć wystąpienia zwłóknienia w przypadku krótkotrwałego leczenia. Większość pacjentów (92,4%), u których rozwinęło się zwłóknienie, przyjmowała dawki dobowe metysergidu mieszczące się w zalecanej dawce ( $\leq 6$  mg/dobę).

Biorąc pod uwagę liczbę zgłoszonych przypadków zwłóknienia oraz prawdopodobnie ich zaniżoną zgłaszalność, nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia reakcji zwłóknienia w związku ze stosowaniem metysergidu. CHMP stwierdził, że zwłóknienie może być zdarzeniem zagrażającym życiu, a niektóre zgłoszone reakcje zwłóknienia pozaozrownowego są bardzo ciężkie (zwłóknienie moczowodów, obustronne stentowanie moczowodów, obustronna nefrostomia itp.).

CHMP uznał, że podstawa mechanistyczna zwłóknienia wydaje się uzasadniona i zgodna ze znanym związkiem pomiędzy stosowaniem metysergidu a występowaniem zwłóknienia, który jest zgłaszany w odniesieniu do wad zastawkowych serca od połowy lat 60. XX wieku. Ponieważ przyjmuje się, że reakcje zwłóknienia są związane z utrzymującą się agonistyczną stymulacją receptora 5-HT<sub>2B</sub>, długotrwałe leczenie metysergidem naraża pacjentów na potencjalne ryzyko wystąpienia zwłóknienia tkanek spowodowane przez jego główny aktywny metabolit, metylergometrynę. W związku z tym nie można wykluczyć potencjalnego związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy reakcjami zwłóknienia a stosowaniem metysergidu.

CHMP wziął pod uwagę zdanie SAG, która zaleciła podjęcie pewnych środków służących zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia reakcji zwłóknienia podczas przepisywania metysergidu. Należą do nich ograniczenie czasu trwania leczenia, stosowanie optymalnej dawki, nadzór specjalisty oraz informacje dla lekarza przepisującego lek i organizacji pacjentów. SAG uznała również, że w czasie leczenia należy kontrolować pacjentów w punkcie wyjściowym, a następnie co sześć miesięcy (USG serca, obrazowanie jamy brzusznej metodą rezonansu magnetycznego (MRI), badania czynnościowe płuc) w celu wykrycia zwłóknienia przed wystąpieniem ciężkich i potencjalnie nieodwracalnych reakcji.

<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, i wsp. 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.

<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.

Ogólnie CHMP uznał, że stosowanie metysergidu wydaje się korzystne w przypadku małej populacji pacjentów z migreną i gromadnymi napadami bólu głowy. Jednak w świetle wykazanego ryzyka wystąpienia zwłóknienia należy podjąć odpowiednie środki służące zminimalizowaniu tego ryzyka. Wskazanie do stosowania należy ograniczyć do pacjentów z niepełnosprawnością funkcjonalną w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia. CHMP zalecił również, aby leczenie metysergidem było rozpoczynane i nadzorowane przez wyspecjalizowanych lekarzy z doświadczeniem w leczeniu migreny i gromadnych napadów bólu głowy. W informacji o produkcie należy zamieścić ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia zwłóknienia oraz metody kontrolowania pacjentów pod kątem rozwoju zwłóknienia, które należy również przekazać lekarzom przepisującym lek w postaci materiałów edukacyjnych.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

Po rozpatrzeniu wszystkich danych dostarczonych na piśmie przez podmiot odpowiedzialny CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania metysergidu jest korzystny w przypadku:

- *leczenia profilaktycznego ciężkiej, trudnej do leczenia migreny (z występowaniem lub brakiem aury) z niepełnosprawnością funkcjonalną u osób dorosłych.*  
*Metysergid należy stosować wyłącznie w przypadku niepowodzenia leczenia innymi standardowymi grupami leków po wystarczającym czasie trwania leczenia (przynajmniej 4 miesiące) w najwyższej tolerowanej dawce. Poważna nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania leku pierwszego rzutu uznawane są za niepowodzenie leczenia.*  
*Metysergid jest nieskuteczny w leczeniu już trwającego ataku migreny;*
- *leczenia profilaktycznego epizodycznych i przewlekłych gromadnych napadów bólu głowy u osób dorosłych.*  
*Przed rozpoczęciem stosowania metysergidu u pacjentów powinno dojść do nieudanych prób leczenia przynajmniej 2 grupami leków. Minimalny czas trwania leczenia przed stwierdzeniem jego niepowodzenia powinien wynosić 2 miesiące.*

Warunkiem tego jest wprowadzenie uzgodnionych ostrzeżeń i innych zmian do informacji o produkcie oraz dodatkowych środków służących zminimalizowaniu ryzyka.

W odniesieniu do wskazania „*leczenie biegunki wywołanej rakowiakiem*” CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku jest niekorzystny z uwagi na wyraźnie wykazane ryzyko wystąpienia zwłóknienia bez udowodnionej korzyści.

## Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- CHMP rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających metysergid;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających metysergid, w szczególności w odniesieniu do ryzyka wystąpienia reakcji zwłóknienia;
- na podstawie dostępnych danych (głównie dotyczących zwłóknienia pozaotrzewnowego) Komitet uznał, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy reakcjami zwłóknienia a stosowaniem metysergidu jest prawdopodobny. Takie działania niepożądane mogą być poważne, a w niektórych przypadkach nieodwracalne i potencjalnie śmiertelne;
- Komitet zauważył, że nie ma dowodów potwierdzających skuteczność metysergidu w leczeniu biegunki wywołanej rakowiakiem i w związku z tym rozpoznane ryzyko związane ze stosowaniem leku w tym wskazaniu przewyższa potencjalne korzyści dla pacjentów;
- Komitet uznał, że istnieją pewne dowody na istotną klinicznie skuteczność metysergidu w leczeniu profilaktycznym ciężkiej i osłabiającej migreny oraz gromadnych napadów bólu głowy, w przypadku których istnieje ograniczona ilość innych opcji terapeutycznych. Dodatkowo można zastosować środki służące zminimalizowaniu ryzyka w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zwłóknienia;
- w związku z tym CHMP był zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających metysergid:
  - jest korzystny w *leczeniu profilaktycznym ciężkiej, trudnej do leczenia migreny (z występowaniem aury lub jej brakiem) z niepełnosprawnością funkcjonalną u osób dorosłych. Metysergid należy stosować wyłącznie w przypadku niepowodzenia leczenia innymi standardowymi grupami leków po wystarczającym czasie trwania leczenia (przynajmniej 4 miesiące) w najwyższej tolerowanej dawce. Poważna nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania leku pierwszego rzutu uznawane są za niepowodzenie leczenia. Metysergid jest nieskuteczny w leczeniu już trwającego ataku migreny. W tym przypadku warunkiem koniecznym jest wprowadzenie zalecanych środków służących zminimalizowaniu ryzyka;*
  - jest korzystny w *leczeniu profilaktycznym epizodycznych i przewlekłych gromadnych napadów bólu głowy u osób dorosłych. Przed rozpoczęciem stosowania metysergidu u pacjentów powinno dojść do nieudanych prób leczenia przynajmniej 2 grupami leków. Minimalny czas trwania leczenia przed stwierdzeniem jego niepowodzenia powinien wynosić 2 miesiące. W tym przypadku warunkiem koniecznym jest wprowadzenie zalecanych środków służących zminimalizowaniu ryzyka;*
  - jest niekorzystny w *leczeniu biegunki wywołanej rakowiakiem,*

w związku z tym zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających metysergid wymienionych w aneksie I.