

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo metisergida (ver Anexo I)

A metisergida é um alcaloide da cravagem do centeio, tendo sido descrita pela primeira vez na prática clínica em 1959. A metisergida liga-se, com afinidades diferentes, a uma diversidade de recetores serotoninérgicos (recetores 5-HT). Mais especificamente, liga-se e é um antagonista do recetor 5HT<sub>2B</sub>. Há uma série de vias farmacológicas por meio das quais a metisergida pode ser eficaz na prevenção da enxaqueca. Por exemplo, alguns dados apoiam o papel do antagonismo do recetor 5-HT<sub>2B</sub> na profilaxia da enxaqueca.

A metisergida está indicada na profilaxia da enxaqueca, cefaleia em salvas e também no tratamento da diarreia causada por doença oncológica (a redação específica da indicação pode variar de medicamento para medicamento).

Atualmente, os medicamentos contendo metisergida estão aprovados nos seguintes países da UE: Bélgica, França, Países Baixos e Reino Unido.

Em 2011, uma revisão nacional dos dados de farmacovigilância realizada pela França casos graves de valvulopatia e fibrose pulmonar, pleural e retroperitoneal associados aos medicamentos contendo metisergida. Com base nesses resultados, a França considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo metisergida devia ser revista e desencadeou um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE.

### Eficácia

O CHMP teve em conta a totalidade dos dados disponíveis relativos à segurança e eficácia da metisergida.

Para a indicação «*profilaxia da enxaqueca*», os dados apresentados derivavam de estudos com dupla ocultação, distribuição aleatória e controlados por placebo<sup>1,2,3,4</sup>. Os resultados desses estudos sugerem a eficácia da metisergida em comparação com o placebo na profilaxia da enxaqueca. Além disso, também foram apresentados outros ensaios que compararam a metisergida com placebo ou outros comparadores, alguns dos quais também demonstraram a eficácia da metisergida em comparação com o placebo nesta indicação<sup>5,6,7</sup>. O CHMP salientou que estes resultados devem ser considerados com precaução, pois esses estudos são antigos e, de um modo geral, não foram realizados com a metodologia moderna utilizada atualmente<sup>8</sup>.

O CHMP constatou igualmente que a metisergida está incluída nas mais recentes recomendações de tratamentos preventivos da enxaqueca da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (EFNS; 2009)<sup>9</sup> como medicamento de terceira escolha para a profilaxia da enxaqueca, apenas para um uso de curta duração, e nas mais recentes recomendações francesas de 2013 como medicamento de Grau B ou C (provavelmente eficaz) para a profilaxia da enxaqueca<sup>10</sup>.

<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, 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; 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.

Considerando os dados globalmente disponíveis, o CHMP é da opinião que existe alguma evidência da eficácia clinicamente significativa da metisergida no tratamento profilático da enxaqueca grave e debilitante.

No que diz respeito à indicação «*cefaleia em salvas*», o requerente mencionou uma revisão<sup>11</sup> que sugeria a eficácia profilática da metisergida, sobretudo para a forma episódica de cefaleia em salvas, bem como um estudo<sup>12</sup> em que 69% dos doentes com cefaleia em salvas relatou resultados bons a excelentes. Dois estudos, um observacional e outro prospetivo, apresentaram evidências menos convincentes<sup>13</sup>, em que cerca de 26% dos doentes apresentaram resultados satisfatórios, bons ou excelentes. Numa revisão mais recente<sup>14</sup>, a metisergida e o verapamilo foram citados como os tratamentos mais úteis para a forma episódica da cefaleia em salvas.

O CHMP constatou que a evidência dos ensaios clínicos para a eficácia da metisergida como um tratamento profilático para a cefaleia em salvas é menos sólida em comparação com a evidência para a profilaxia da enxaqueca e que a maioria dos estudos apresenta várias limitações.

O CHMP constatou ainda que a metisergida está incluída como tratamento de segunda escolha nas mais recentes recomendações de tratamentos preventivos da cefaleia em salvas da EFNS (2006)<sup>15</sup> e está também incluída na lista de terapêuticas preventivas para a cefaleia em salvas em linhas orientadoras recentemente publicadas<sup>16,17,18</sup>. Além disso, o CHMP constatou que a metisergida é recomendada por peritos como um tratamento de emergência, reservado aos doentes nos quais outros tratamentos falharam.

Não foram apresentados dados para apoiar a eficácia da metisergida no «*tratamento da diarreia causada por doença oncológica*», pelo que se considera que a eficácia nesta indicação não foi demonstrada. A este respeito, o CHMP teve em conta o facto de um dos titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos para os quais esta indicação está aprovada ter informado o CHMP da sua intenção de retirar voluntariamente a indicação «*diarreia causada por síndrome oncológica*».

O CHMP teve em conta o parecer do grupo de aconselhamento científico (SAG) emitido na sua reunião de setembro de 2013 em que especialistas discutiram, com base na sua experiência clínica, se seria possível definir uma população para a qual existe uma necessidade terapêutica de medicamentos orais contendo metisergida, quando o tratamento padrão para essas indicações tem sido ineficaz. Com base na experiência clínica dos especialistas em cefaleias, o SAG considerou que existe uma pequena proporção das populações que sofrem de enxaqueca e de cefaleia em salvas que parece beneficiar do tratamento com metisergida, quando os tratamentos anteriores falharam.

O CHMP teve também em consideração intervenções de terceiros, recebidas de doentes e profissionais de saúde durante a avaliação, que destacaram a importância de manter a disponibilidade deste medicamento para uma população que, embora reduzida, tem poucas ou nenhuma alternativas terapêuticas para uma doença debilitante.

---

<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 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.

## Segurança

Para avaliar a segurança da metisergida, o CHMP considerou dados da literatura e base de dados de segurança, incluindo notificações espontâneas e da literatura.

As taxas de incidência da fibrose valvular e pulmonar em doentes tratados com metisergida demonstraram ser semelhantes às da população em geral<sup>19,20,21,22</sup>. No entanto, estes resultados devem ser analisados com cuidado, pois os métodos de deteção de fibrose utilizados nestes estudos não são suficientemente sensíveis, sobretudo no caso da fibrose valvular. A taxa de incidência real pode ser subestimada e o risco de fibrose é provavelmente mais elevado. Quanto ao risco de fibrose retroperitoneal, existe evidência de um risco aumentado em doentes tratados com metisergida (200 versus 1,3 por cada 100 000 doentes)<sup>23,24</sup>.

Os dados existentes parecem mostrar que o desenvolvimento de fibrose não está relacionado com a idade do doente. Além disso, o desenvolvimento de fibrose parece estar correlacionado com a duração do tratamento, na medida em que a maioria dos doentes desenvolveu acontecimentos fibróticos após uma terapêutica de longa duração (pelo menos um ano). No entanto, foram também notificados casos com uma duração do tratamento até seis meses, de tal forma que não é possível excluir a ocorrência de fibrose com um tratamento de curta duração. A maioria dos doentes (92,4%) que desenvolveram fibrose recebeu doses diárias de metisergida no intervalo de dose atualmente recomendado ( $\leq 6$  mg/dia).

Tendo em conta o número de casos de fibrose notificados e a provável subnotificação, não é possível excluir o risco de reações fibróticas associadas à metisergida. O CHMP constatou que a fibrose pode ser um acontecimento potencialmente fatal e que algumas das reações fibróticas retroperitoneais notificadas são muito graves (fibrose uretral, implante de *stent* urétrico bilateral, nefrostomia bilateral, etc.).

O CHMP constatou que a base mecânica da fibrose parece estar bem fundamentada, ajustando-se à associação conhecida entre o uso da metisergida e a fibrose, que tem sido notificada relativamente à doença cardíaca valvular desde meados da década de 1960. Na medida em que se considera que as reações fibróticas estão associadas à ativação persistente do agonista do recetor 5-HT<sub>2B</sub>, o tratamento de longa duração com a metisergida vai expor os doentes ao potencial para fibrose tecidual mediada pelo seu metabolito ativo principal, a metilergometrina. Por conseguinte, não é possível excluir a potencial relação causal entre as reações fibróticas e a metisergida.

O CHMP considerou o ponto de vista do SAG, que recomendou a implementação de algumas medidas para minimizar o risco de reações fibróticas com a prescrição da metisergida. Essas medidas incluíram a restrição da duração do tratamento, a determinação da dose ótima do tratamento, a supervisão de um especialista e informações destinadas aos médicos prescritores e organizações dos doentes. O SAG também considerou que os doentes devem ser monitorizados no início e a cada seis meses durante o tratamento (ecografia cardíaca, exames de ressonância magnética (IRM) abdominal e testes da função pulmonar), de modo a ser possível identificar todos os casos de fibrose antes da ocorrência de reações graves e potencialmente irreversíveis.

---

<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.

<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.

Globalmente, o CHMP considerou que a metisergida parece beneficiar uma pequena população de doentes com enxaqueca e cefaleia em salvas. No entanto, tendo em conta o risco de fibrose demonstrado, devem ser implementadas medidas adequadas de minimização dos riscos. A indicação deve ser restrita a doentes com incapacidade funcional nos quais outros tratamentos falharam. O CHMP também recomendou que o tratamento com metisergida fosse iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no tratamento da enxaqueca e cefaleia em salvas. Na informação do medicamento, deve incluir-se advertências sobre o risco de fibrose, juntamente com medidas para monitorizar os doentes quanto ao desenvolvimento de fibrose, sendo que estas também devem ser comunicadas aos prescritores e doentes através de material educacional.

### **Relação benefício-risco**

Tendo considerado os dados globais fornecidos por escrito pelo titular da AIM, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco da metisergida é favorável nos seguintes casos:

- *tratamento profilático da enxaqueca intratável grave (com ou sem aura) com incapacidade funcional em adultos.*  
A metisergida só deve ser utilizada após o tratamento sem êxito com outras classes de medicamentos padrão, após uma duração de tratamento suficiente (pelo menos 4 meses) na dose máxima tolerada. A intolerância grave a um medicamento de primeira linha, ou a sua contraindicação, são consideradas situações de tratamento falhado.  
A metisergida não é eficaz para o tratamento de uma crise de enxaqueca já presente.
- *tratamento profilático da cefaleia em salvas episódica e crónica em adultos.*  
Os doentes deverão ter falhado pelo menos duas classes de medicamentos antes de iniciarem a toma da metisergida. A duração mínima do tratamento antes de determinar a falha é de 2 meses.

Esta indicações são aceitáveis sob reserva das advertências aprovadas, outras alterações na informação do medicamento e medidas adicionais de minimização dos riscos.

Quanto à indicação «*tratamento da diarreia causada por doença oncológica*», o CHMP concluiu que a relação benefício-risco é negativa porque existe um risco de fibrose claramente demonstrado, mas nenhuma evidência de benefício.

## Fundamentos para a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Considerando que:

- o CHMP teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos contendo metisergida,
- o Comité reviu todos os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança dos medicamentos contendo metisergida, nomeadamente no que respeita ao risco de reações fibróticas,
- o Comité considerou, com base nos dados disponíveis, ser provável a associação causal entre a metisergida e as reações fibróticas (principalmente em relação à fibrose retroperitoneal). Tais efeitos adversos podem ser graves e, em alguns casos, irreversíveis e potencialmente fatais,
- o Comité constatou que não existe qualquer evidência da eficácia da metisergida no tratamento da diarreia causada por doença oncológica e, por conseguinte, o potencial benefício para os doentes nesta indicação é superado pelo risco identificado,
- o Comité considerou que existe alguma evidência de eficácia clinicamente significativa da metisergida no tratamento profilático da enxaqueca e cefaleia em salvas graves e debilitante, para as quais as alternativas terapêuticas são limitadas. Além disso, podem ser implementadas medidas de minimização dos riscos para minimizar o risco de fibrose,

o CHMP considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo metisergida:

- é favorável para o *tratamento profilático da enxaqueca intratável grave (com ou sem aura) com incapacidade funcional em adultos*.  
*A metisergida só deve ser utilizada após o tratamento sem êxito com outras classes de medicamentos padrão, após uma duração de tratamento suficiente (pelo menos 4 meses) na dose máxima tolerada. A intolerância grave a um medicamento de primeira linha, ou a sua contraindicação, são consideradas situações de tratamento falhado.*  
*A metisergida não é eficaz para o tratamento de uma crise de enxaqueca já presente.*  
Isto aplica-se desde que as medidas de minimização do risco recomendadas sejam implementadas;
- é favorável para o *tratamento profilático da cefaleia em salvas episódica e crónica em adultos*.  
*Os doentes deverão ter falhado pelo menos duas classes de medicamentos antes de iniciarem a toma da metisergida. A duração mínima do tratamento antes de determinar a falha é de 2 meses.*  
Isto aplica-se desde que as medidas de minimização do risco recomendadas sejam implementadas;
- não é favorável para o *tratamento da diarreia causada por doença oncológica*.

Por conseguinte, em conformidade com o artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo metisergida referidos no Anexo I.