

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh**

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich metysergid (pozri prílohu I)

Metysergid je ergotový alkaloid, ktorý bol prvý raz opísaný v klinickej praxi v roku 1959. Metysergid sa viaže s premenlivou afinitou na rôzne sérotonergické receptory (receptory 5-HT). Viaže sa najmä na receptor 5HT<sub>2B</sub>, pričom je jeho antagonistom. K dispozícii je niekoľko farmakologických dráh, prostredníctvom ktorých metysergid môže byť účinný pri prevencii migrény, napríklad niektoré údaje podporujú úlohu antagonizmu receptora 5-HT<sub>2B</sub> pri prevencii migrény.

Metysergid je v súčasnosti indikovaný na prevenciu migrenózneho bolesti hlavy, klastrovej bolesti hlavy a tiež na liečbu hnačky zapríčinennej karcinoidným ochorením (konkrétne znenie indikácie sa môže líšiť v závislosti od lieku).

Lieky obsahujúce metysergid sú v súčasnosti povolené v týchto krajinách EÚ: v Belgicku, Francúzsku, Holandsku a Spojenom kráľovstve.

V rámci národného farmakovigilačného prieskumu, ktorý sa uskutočnil vo Francúzsku v roku 2011, boli hlásené závažné prípady valvulopatie, pľúcnej, pleurálnej a retroperitoneálnej fibrózy súvisiacej s liekmi obsahujúcimi metysergid. Francúzsko preto usúdilo, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce metysergid sa má preskúmať a iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES.

### Účinnosť

Výbor CHMP vzal na vedomie všetky dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti metysergidu. Pre indikáciu *prevencia migrény* boli predložené údaje z randomizovaných dvojito zaslepených štúdií kontrolovaných placebom<sup>1,2,3,4</sup>. Z výsledkov týchto štúdií vyplýva účinnosť metysergidu pri prevencii migrény v porovnaní s placebom. Boli tiež predložené ďalšie skúšania porovnávajúce metysergid s placebom alebo porovnávacími liekmi a niektoré z nich tiež preukázali účinnosť metysergidu v tejto indikácii v porovnaní s placebom<sup>5,6,7</sup>. Výbor CHMP zdôraznil, že tieto výsledky treba interpretovať obozretne, keďže tieto štúdie sú staré a zvyčajne v nich nebola použitá súčasná aktuálna metodika<sup>8</sup>. Výbor CHMP tiež poznamenal, že metysergid je uvedený v najnovších odporúčaní pre preventívnu liečbu migrény Európskej federácie neurologických spoločností (EFNS; 2009)<sup>9</sup> ako liek tretej voľby na prevenciu migrény iba na krátkodobé použitie a v najnovších odporúčaní vydaných vo Francúzsku v roku 2013 ako stupeň B alebo C (pravdepodobne účinné) na prevenciu migrény<sup>10</sup>.

Vzhľadom na celkové dostupné údaje výbor CHMP dospel k názoru, že sú k dispozícii určité dôkazy o klinicky významnej účinnosti metysergidu pri preventívnej liečbe závažnej a vysilujúcej migrény.

Pokiaľ ide o indikáciu *klastrová bolesť hlavy*, žiadateľ sa odvolal na preskúmanie<sup>11</sup>, z ktorého vyplynula účinnosť metysergidu pri prevencii, najmä v prípade epizodickej formy klastrovej bolesti hlavy, a na štúdiu<sup>12</sup>, v ktorej 69 % pacientov s klastrovou bolesťou hlavy udávalo dobré až vynikajúce výsledky.

<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;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> Usmernenie pre klinický výskum liekov na liečbu migrény. CPMP/EWP/788/01 rev. znenie 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.

<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.

Dve štúdie, jedna pozorovacia štúdia a jedna perspektívna štúdia, uviedli menej presvedčivé dôkazy<sup>13</sup>, pričom uspokojivé, dobré alebo vynikajúce výsledky dosiahlo asi 26 % pacientov. V novších preskúmaniach<sup>14</sup> sa metysergid a verapamil označujú za najprospernejšiu liečbu epizodickej formy klastrovej bolesti hlavy.

Výbor CHMP poznamenal, že dôkazy o účinnosti metysergidu ako preventívnej liečbe klastrovej bolesti hlavy z klinických skúšaní sú menej presvedčivé ako dôkazy o prevencii migrény a väčšina štúdií má niekoľko nedostatkov.

Výbor CHMP tiež poznamenal, že metysergid je uvedený v najnovších odporúčaní pre preventívnu liečbu klastrovej bolesti hlavy EFNS (2006) ako liečba druhej voľby<sup>15</sup> a je tiež uvedený v zozname preventívnych terapií klastrovej bolesti hlavy v nedávno publikovaných usmerneniach<sup>16,17,18</sup>. Výbor CHMP okrem toho poznamenal, že metysergid odporúčajú odborníci ako záchrannú liečbu vyhradenú pre pacientov, u ktorých iná liečba nebola úspešná.

Neboli predložené žiadne údaje na podporu účinnosti metysergidu pri *liečbe hnačky zapríčinenej karcinoidným ochorením*, a preto sa usudzuje, že účinnosť v tejto indikácii sa nepreukázala. V tejto súvislosti výbor CHMP vzal do úvahy skutočnosť, že jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh pre lieky, pre ktoré je táto indikácia schválená, informoval výbor CHMP o tom, že chce dobrovoľne stiahnuť indikáciu *hnačka zapríčinená karcinoidným syndrómom*.

Výbor CHMP uznal odporúčanie vedeckej poradnej skupiny (SAG), ktorá sa stretla v septembri 2013 a počas tohto stretnutia odborníci diskutovali na základe svojich klinických skúseností, či je možné definovať populáciu, pre ktorú sú terapeuticky potrebné perorálne lieky obsahujúce metysergid, keď štandardná liečba pri týchto indikáciách nebola účinná. Na základe klinických skúseností odborníkov na bolesť hlavy vedecká poradná skupina usúdila, že migrénou a klastrovou bolesťou hlavy trpí malá časť pacientov z tejto populácie, pre ktorú by zrejme bola prínosom liečba metysergidom, keď predchádzajúce terapie neboli úspešné.

Výbor CHMP vzal tiež na vedomie intervencie tretej strany prijaté od pacientov a zdravotníckych pracovníkov počas posudzovania a zdôraznil význam zachovania dostupnosti tohto lieku pre populáciu, ktorá je malá a na tento vysilujúci stav má k dispozícii málo terapeutických alternatív alebo žiadnu.

## **Bezpečnosť**

Pri hodnotení bezpečnosti metysergidu výbor CHMP vzal do úvahy údaje z literatúry a databázy bezpečnosti vrátane spontánnych hlásení a hlásení z literatúry.

Preukázalo sa, že miera výskytu valvulárnej a pľúcnej fibrózy u pacientov liečených metysergidom je podobná ako v celkovej populácii<sup>19,20,21,22</sup>. Tieto výsledky sa však majú interpretovať obozretne, keďže metódy na detekciu fibrózy použité v týchto štúdiách nie sú dostatočne citlivé, najmä pre valvulárnu

<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. Usmernenia pre všetkých zdravotníckych pracovníkov týkajúce sa diagnostiky a manažmentu migrény, tenznej a klastrovej bolesti hlavy a bolesti hlavy zapríčinenej nadmerným užívaním liekov. Britská asociácia pre štúdium bolesti hlavy 2010 (3. vydanie (1. revízia)).

<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.

<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.

fibrózu. Skutočná miera výskytu by mohla byť podhodnotená a riziko fibrózy je pravdepodobne vyššie. Pokiaľ ide o riziko retroperitoneálnej fibrózy, k dispozícii je dôkaz o zvýšenom riziku u pacientov liečených metysergidom (200 v porovnaní s 1,3 na 100 000 pacientov)<sup>23,24</sup>.

Zdá sa, že existujúce údaje dokazujú, že vznik fibrózy nesúvisí s vekom pacienta. Tiež sa zdá, že vznik fibrózy koreluje s trvaním liečby, keďže u väčšiny pacientov sa fibrotické udalosti vyskytli po dlhodobej liečbe (trvajúcej najmenej jeden rok). Boli však tiež hlásené prípady s trvaním liečby až šesť mesiacov, takže výskyt fibrózy pri krátkodobej liečbe sa nemôže vylúčiť. Väčšina pacientov (92,4 %), u ktorých sa vyvinula fibróza, dostávali dennú dávku metysergidu, ktorá sa v súčasnosti odporúča ( $\leq 6$  mg/deň). Vzhľadom na hlásený počet prípadov fibrózy a možné nedostatočné podávanie hlásení sa nemôže vylúčiť riziko fibrotických reakcií súvisiacich s metysergidom. Výbor CHMP poznamenal, že fibróza môže byť udalosť ohrozujúca život a že niektoré hlásené retroperitoneálne fibrotické reakcie sú veľmi závažné (fibróza močovodu, bilaterálny stent močovodu, bilaterálna nefrostómia atď.).

Výbor CHMP poznamenal, že mechanický základ pre fibrózu je zrejme odôvodnený a koreluje so známou súvislosťou medzi používaním metysergidu a fibrózou, ktorá je hlásená v spojitosti s ochorením srdcových chlopní od polovice šesťdesiatych rokov 20. storočia. Keďže sa predpokladá, že fibrotické reakcie súvisia s pretrvávajúcou agonistickou aktiváciou receptora 5-HT<sub>2B</sub>, dlhodobá liečba metysergidom vystavuje pacientov možnosti výskytu tkanivovej fibrózy sprostredkovanej jeho hlavným aktívnym metabolitom, metylergometrínom. Potenciálna príčinná súvislosť medzi fibrotickými reakciami a metysergidom sa preto nemôže vylúčiť.

Výbor CHMP vzal na vedomie názor vedeckej poradnej skupiny, ktorá odporučila zavedenie určitých opatrení na minimalizovanie rizika fibrotických reakcií pri predpisovaní metysergidu. Tieto opatrenia zahŕňali obmedzené trvanie liečby, optimálnu dávku liečby, dohľad špecialistu a informácie pre predpisujúcich lekárov a organizáciu pacientov. Vedecká poradná skupina tiež usúdila, že pacienti by mali byť vyšetrení na začiatku liečby a potom každých šesť mesiacov počas liečby (ultrazvuk srdca, zobrazenie abdominálnej magnetickej rezonancie (MRI), testy na funkciu pľúc), aby sa identifikovali všetky prípady fibrózy predtým, ako sa vyskytnú závažné a potenciálne ireverzibilné reakcie.

Výbor CHMP celkovo usúdil, že metysergid bude zrejme prínosom pre malú populáciu pacientov s migrénou a klastrovou bolesťou hlavy. Vzhľadom na preukázané riziko fibrózy však majú byť zavedené primerané opatrenia na minimalizovanie rizík. Indikácia sa má obmedziť na pacientov s funkčným postihnutím, u ktorých iné terapie neboli úspešné. Výbor CHMP tiež odporučil, aby liečbu metysergidom začali a kontrolovali špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou migrény a klastrovej bolesti hlavy. V informáciách o lieku majú byť uvedené upozornenia na riziko fibrózy spolu s opatreniami na sledovanie pacientov z hľadiska vzniku fibrózy, ktoré majú byť oznámené tiež predpisujúcim lekárom a pacientom pomocou vzdelávacieho materiálu.

### **Pomer prínosu a rizika**

Po posúdení celkových údajov, ktoré písomne predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika metysergidu je priaznivý pri:

- *preventívnej liečbe závažnej úpornej migrény (s aurou alebo bez nej) s funkčným postihnutím u dospelých.*

*Metysergid sa má použiť iba po neúspešnej liečbe inými štandardnými triedami liekov po dostatočnom trvaní liečby (najmenej 4 mesiace) v maximálnej tolerovanej dávke. Za neúspešnú liečbu sa považuje závažná intolerancia alebo kontraindikácia lieku prvej línie.*

*Metysergid nie je účinný na liečbu ataku migrény, ktorý sa už začal,*

<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.

- *preventívnej liečbe epizodickej a chronickej klastrovej bolesti hlavy u dospelých.  
Pred začatím liečby metysergidom majú byť u pacientov neúspešné najmenej 2 triedy liekov.  
Minimálne trvanie liečby pred vyvodením záveru o neúspešnosti liečby je 2 mesiace.*

To podlieha schváleným upozorneniam, ďalším zmenám v informáciách o lieku a ďalším opatreniam na minimalizovanie rizík.

V súvislosti s indikáciou *liečba hnačky zapríčinená karcinoidným ochorením* výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika je negatívny, keďže sa jasne preukázalo riziko fibrózy, ale nie je k dispozícii žiadny dôkaz o prínose.

## Odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Kedže

- výbor vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce metysergid,
- výbor preskúmal všetky dostupné dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liekov obsahujúcich metysergid, najmä vzhľadom na riziko fibrotických reakcií,
- výbor usúdil, že príčinná súvislosť medzi metysergidom a fibrotickými reakciami je pravdepodobne založená na dostupných údajoch (najmä v súvislosti s retroperitoneálnou fibrózou). Takéto nežiaduce účinky môžu byť závažné a v niektorých prípadoch ireverzibilné a potenciálne smrteľné,
- výbor poznamenal, že k dispozícii nie sú žiadne dôkazy o účinnosti metysergidu pri liečbe hnačky zapríčinennej karcinoidným ochorením a potenciálny prínos pre pacientov v tejto indikácii je preto prevýšený zisteným rizikom,
- výbor usúdil, že k dispozícii sú určité dôkazy o klinicky významnej účinnosti metysergidu pri preventívnej liečbe závažnej vysilujúcej migrény a klastrovej bolesti hlavy, v prípade ktorých sú terapeutické alternatívy obmedzené. Na minimalizovanie rizika fibrózy môžu byť tiež zavedené opatrenia na minimalizovanie rizík.
- Výbor CHMP preto dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce metysergid:
  - je priaznivý pre *preventívnu liečbu závažnej úpornej migrény (s aurou alebo bez nej) s funkčným postihnutím u dospelých.*  
Metysergid sa má používať iba po neúspešnej liečbe inými štandardnými triedami liekov po dostatočnom trvaní liečby (najmenej 4 mesiace) v maximálnej tolerovanej dávke. Za neúspešnú liečbu sa považuje závažná intolerancia alebo kontraindikácia lieku prvej línie. Metysergid nie je účinný na liečbu ataku migrény, ktorý sa už začal.  
To je za predpokladu, že sú zavedené odporúčané opatrenia na minimalizovanie rizík,
  - je priaznivý pre *preventívnu liečbu epizodickej a chronickej klastrovej bolesti hlavy u dospelých.*  
Pred začatím liečby metysergidom majú byť u pacientov neúspešné najmenej 2 triedy liekov. Minimálne trvanie liečby pred vyvodením záveru o neúspešnosti liečby je 2 mesiace.  
To je za predpokladu, že sú zavedené odporúčané opatrenia na minimalizovanie rizík,
  - nie je priaznivý pre *liečbu hnačky zapríčinennej karcinoidným ochorením.*

Výbor CHMP preto v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES odporúča zmenu v povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce metysergid uvedené v prílohe I.