

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo dovoljenj za promet z zdravili**

## Znanstveni zaključki

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo metizergid (glejte Prilogo I)

Metizergid je ergot alkaloid, ki so ga v klinični praksi prvič opisali leta 1959. Metizergid se z različno afiniteto veže na več vrst serotoninergičnih receptorjev (receptorji 5-HT). Še zlasti se veže na receptor 5-HT<sub>2B</sub> in je tudi njegov antagonist. Znane so različne poti farmakološkega delovanja metizergida, zaradi katerih bi lahko bil učinkovit pri preprečevanju migrene. Nekateri podatki na primer kažejo, da ima pri preprečevanju migrene vlogo antagonistično delovanje na receptor 5-HT<sub>2B</sub>.

Metizergid je trenutno indiciran za preprečevanje migrenskega glavobola in glavobola v rafalih ter tudi za zdravljenje driske, ki jo povzroča karcinoidna bolezen (točno besedilo indikacije se lahko med posameznimi zdravili razlikuje).

Zdravila, ki vsebujejo metizergid, so trenutno odobrena v naslednjih državah EU: v Belgiji, Franciji, na Nizozemskem in v Združenem kraljestvu.

Nacionalni farmakovigilančni pregled, opravljen leta 2011 v Franciji, je razkril resne primere valvulopatije ter pljučne, plevralne in retroperitonealne fibroze, povezane z uporabo zdravil, ki vsebujejo metizergid. Francija je zato menila, da je treba ponovno pregledati razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metizergid, in sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES.

### Učinkovitost

Odbor CHMP je proučil vse razpoložljive podatke o varnosti in učinkovitosti metizergida.

Za indikacijo „preprečevanje migrene“ so bili predloženi podatki iz randomiziranih dvojno slepih študij, kontroliranih s placebom<sup>1,2,3,4</sup>. Rezultati teh študij kažejo na učinkovitost metizergida v primerjavi s placebom pri preprečevanju migrene. Poleg tega so bila predložena tudi dodatna preskušanja, v katerih so metizergid primerjali s placebom ali primerjalnimi zdravili, in nekatera od teh prav tako kažejo na učinkovitost metizergida v primerjavi s placebom pri tej indikaciji<sup>5,6,7</sup>. Odbor CHMP je poudaril, da je te rezultate treba obravnavati previdno, saj so študije stare in na splošno niso bile izvedene z najnovejšo metodologijo, ki se uporablja danes<sup>8</sup>.

Odbor CHMP je upošteval tudi, da je metizergid vključen v najnovejša priporočila v zvezi s preventivnim zdravljenjem migrene Evropske zveze nevroloških združenj (EFNS, 2009)<sup>9</sup> kot zdravilo tretje izbire za preprečevanje migrene, ki se lahko uporablja samo kratek čas, in v najnovejša francoska priporočila iz leta 2013 kot zdravilo za preprečevanje migrene razreda B ali C (verjetno, da je učinkovito)<sup>10</sup>.

Ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov je odbor CHMP menil, da obstaja nekaj dokazov o klinično pomembni učinkovitosti metizergida pri profilaktičnem zdravljenju hude in izčrpavajoče migrene.

Pri indikaciji „glavobol v rafalih“ se je predlagatelj skliceval na pregled<sup>11</sup>, ki je pokazal, da je metizergid učinkovit pri preprečevanju glavobola v rafalih, še zlasti epizodnega, in na študijo<sup>12</sup>, v kateri so pri

<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; 4(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; 3(3):118-126.

<sup>4</sup> Shekelle RB, Ostfeld AM. Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1964; 5(2):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.

69 % bolnikov z glavoboli v rafalih zabeležili dobre ali odlične rezultate. V dveh študijah, od katerih je bila ena opazovalna, druga pa prospektivna, so zbrali manj prepričljive dokaze<sup>13</sup>, saj so zadovoljive, dobre ali odlične rezultate zabeležili pri približno 26 % bolnikov. V enem od novejših pregledov<sup>14</sup> so metizergid in verapamil navedli kot najučinkovitejši zdravili za epizodni glavobol v rafalih. Odbor CHMP je upošteval, da dokazi o učinkovitosti metizergida pri profilaktičnem zdravljenju glavobola v rafalih, ki so jih pridobili v kliničnih preskušanjih, niso tako zanesljivi kot dokazi, povezani s preprečevanjem migrene, in da je večina študij imela številne pomanjkljivosti. Prav tako je odbor upošteval, da je metizergid kot zdravljenje druge izbire vključen v najnovejša priporočila v zvezi s preventivnim zdravljenjem glavobola v rafalih zveze EFNS (2006)<sup>15</sup> ter tudi na seznam zdravil za preventivno zdravljenje glavobola v rafalih v nedavno objavljenih smernicah<sup>16,17,18</sup>. Poleg tega je odbor CHMP upošteval, da strokovnjaki metizergid priporočajo za reševalno zdravljenje, ki se uporablja pri bolnikih, pri katerih druga zdravila niso bila učinkovita.

V podporo učinkovitosti metizergida pri indikaciji „zdravljenje driske, ki jo povzroča karcinoidna bolezen,“ niso bili predloženi nobeni podatki, zato se šteje, da učinkovitost pri tej indikaciji ni bila dokazana. Ob tem je odbor CHMP upošteval dejstvo, da je eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravili, za katera je odobrena ta indikacija, obvestil odbor, da namerava prostovoljno umakniti indikacijo „driska, ki jo povzroča karcinoidni sindrom“.

Odbor CHMP je upošteval nasvet znanstveno svetovalne skupine, ki se je septembra 2013 sestala na seji, med katero so strokovnjaki na podlagi svojih kliničnih izkušenj razpravljali o tem, ali je mogoče opredeliti populacijo, pri kateri obstaja terapevtska potreba po peroralnih zdravilih, ki vsebujejo metizergid, kadar standardno zdravljenje za te indikacije ni učinkovito. Na podlagi kliničnih izkušenj strokovnjakov za glavobole je znanstveno svetovalna skupina presodila, da obstaja majhen delež bolnikov, ki trpijo za migreno in glavobolom v rafalih, ki ima koristi od zdravljenja z metizergidom, potem ko predhodna zdravljenja niso bila uspešna.

Odbor CHMP je upošteval tudi pripombe tretjih oseb, tj. bolnikov in zdravstvenih delavcev, ki jih je prejel med postopkom ocenjevanja in ki so poudarili, da je pomembno zagotoviti, da bo to zdravilo še naprej na voljo populaciji, ki je sicer majhna, vendar ima malo drugih terapevtskih možnosti za izčrpavajočo bolezen ali pa sploh nobene.

## Varnost

Da bi ocenil varnost metizergida, je odbor CHMP proučil podatke iz literature in zbirke podatkov o varnosti, vključno s spontanimi poročili in poročili iz literature.

Incidenca valvularne in pljučne fibroze pri bolnikih, zdravljenih z metizergidom, je bila podobna incidenci pri splošni populaciji<sup>19,20,21,22</sup>. Vendar pa je te rezultate treba obravnavati previdno, saj

---

<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.

metode za odkrivanje fibroze, ki so jih uporabili v teh študijah, niso bile dovolj občutljive, še zlasti ne za odkrivanje valvularne fibroze. Mogoče je, da je bila incidenca v resnici višja, tako da je tveganje za fibrozo verjetno večje. Kar zadeva tveganje za retroperitonealno fibrozo, obstajajo dokazi o povečanem tveganju pri bolnikih, zdravljenih z metizergidom (200 v primerjavi z 1,3 na 100 000 bolnikov)<sup>23,24</sup>.

Obstoječi podatki kažejo, da razvoj fibroze ni povezan s starostjo bolnika. Poleg tega se zdi, da je razvoj fibroze povezan s trajanjem zdravljenja, saj so se pri večini bolnikov fibrozni dogodki pojavili po dolgotrajnem zdravljenju (po najmanj enem letu). Vendar pa so o primerih poročali tudi pri zdravljenju, ki je trajalo do šest mesecev, tako da pojava fibroze med kratkotrajnim zdravljenjem ni mogoče izključiti. Večina bolnikov (92,4 %), pri katerih se je razvila fibroza, je prejela dnevne odmerke metizergida, ki so bili znotraj trenutno priporočenih ( $\leq 6$  mg/dan).

Ob upoštevanju števila primerov fibroze, o katerih so poročali, in verjetnega pomanjkljivega poročanja, tveganja za fibrozne reakcije, povezane z metizergidom, ni mogoče izključiti. Odbor CHMP je upošteval, da je fibroza lahko smrtno nevaren dogodek in da so nekatere retroperitonealne fibrozne reakcije, o katerih poročajo, zelo hude (uretrna fibroza, vstavitve uretrnega stenta na obeh straneh, bilateralna nefrostomija itd.).

Odbor CHMP je upošteval, da je osnovni mehanizem za fibrozo dobro utemeljen in se ujema z znano povezavo med uporabo metizergida in fibrozo, o kateri so poročali v povezavi z boleznijo srčne zaklopke od sredine 60. let prejšnjega stoletja. Ker so fibrozne reakcije domnevno povezane z nenehno aktivacijo receptorja 5-HT<sub>2B</sub> z agonisti, bodo bolniki med dolgotrajnim zdravljenjem z metizergidom izpostavljeni tveganju za fibrozo tkiva, ki jo povzroča njegov glavni aktivni presnovek, metilergometrin. Morebitne vzročne povezave med fibrozni reakcijami in metizergidom zato ni mogoče izključiti.

Odbor CHMP je proučil mnenje znanstveno svetovalne skupine, ki je priporočila sprejetje nekaterih ukrepov za zmanjšanje tveganja za fibrozne reakcije, kadar se bolniku predpiše metizergid. Ti ukrepi vključujejo omejitev trajanja zdravljenja, optimalen odmerek zdravila, nadzor specialista in informacije za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, ter organizacije za bolnike. Znanstveno svetovalna skupina je menila tudi, da je treba bolnike pregledati ob začetku zdravljenja in nato še vsakih šest mesecev zdravljenja (ultrazvok srca, magnetno resonančno slikanje (MRS) trebuha, preiskave delovanja pljuč), da se odkrijejo vsi primeri fibroze, preden se pojavijo hude in možne ireverzibilne reakcije.

Na splošno je odbor CHMP menil, da je metizergid koristen za majhno populacijo bolnikov z migreno in glavobolom v rafalih. Vendar pa je treba zaradi dokazanega tveganja za fibrozo sprejeti ustrezne ukrepe za zmanjšanje tveganja. Indikacijo je treba omejiti na bolnike s funkcionalno nezmožnostjo, pri katerih druga zdravljenja niso bila učinkovita. Odbor CHMP je priporočil tudi, da naj zdravljenje z metizergidom uvedejo in nadzorujejo zdravniki specialisti, ki imajo izkušnje z zdravljenjem migrene in glavobola v rafalih. V informacije o zdravilu je treba vključiti opozorila o tveganju za fibrozo, skupaj z ukrepi za spremljanje bolnikov glede razvoja fibroze, in o vsem tem obvestiti zdravnike in bolnike z razdelitvijo izobraževalnega gradiva.

### **Razmerje med tveganji in koristmi**

Potem ko je proučil vse podatke, ki jih je v pisni obliki predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi metizergida ugodno pri indikacijah:

- *profilaktično zdravljenje hude trdovratne migrene (z avro ali brez nje) s funkcionalno nezmožnostjo pri odraslih.*

---

<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.

Metizergid se lahko uporablja samo po neuspešnem zdravljenju z drugimi standardnimi vrstami zdravil, ki je potekalo dovolj časa (najmanj 4 mesece) pri največjem tolerančnem odmerku. Resna intoleranca in kontraindikacija za zdravilo prve izbire se štejeta za neuspešno zdravljenje. Metizergid ni učinkovit pri zdravljenju migrenskega napada, ki se je že pojavil;

- profilaktično zdravljenje epizodnega in kroničnega glavobola v rafalih pri odraslih. Bolniki morajo prestat neuspešno zdravljenje z vsaj 2 vrstama zdravil, preden se uvede metizergid. Preden se zaključi, da je zdravljenje neuspešno, mora trajati najmanj 2 meseca.

Vse to velja pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjena opozorila, druge spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

V zvezi z indikacijo „zdravljenje driske, ki jo povzroča karcinoidna bolezen,“ je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi negativno, saj obstajajo nedvoumni dokazi o tveganju za fibrozo, dokazov o koristih pa ni.

## Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo metizergid;
- odbor je pregledal vse razpoložljive podatke o učinkovitosti in varnosti zdravil, ki vsebujejo metizergid, zlasti podatke v zvezi s tveganjem za fibrozne reakcije;
- odbor je menil, da razpoložljivi podatki (ki se v glavnem nanašajo na retroperitonealno fibrozo) kažejo, da verjetno obstaja vzročna povezava med metizergidom in fibroznimi reakcijami. Ti neželeni učinki so lahko resni in v nekaterih primerih ireverzibilni, lahko pa so tudi smrtno nevarni;
- odbor je upošteval, da ni dokazov o učinkovitosti metizergida pri zdravljenju driske, ki jo povzroča karcinoidna bolezen, zaradi česar je ugotovljeno tveganje večje od možne koristi za bolnike pri tej indikaciji;
- odbor je menil, da obstaja nekaj dokazov o klinično pomembni učinkovitosti metizergida pri profilaktičnem zdravljenju hude izčrpavajoče migrene in glavobola v rafalih, za zdravljenje katerih obstaja malo drugih možnosti. Poleg tega se lahko sprejmejo ukrepi za zmanjšanje tveganja za fibrozo;
- posledično je odbor CHMP menil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metizergid:
  - je ugodno za *profilaktično zdravljenje hude trdovratne migrene (z avro ali brez nje) s funkcionalno nezmožnostjo pri odraslih*.  
Metizergid se lahko uporablja samo po neuspešnem zdravljenju z drugimi standardnimi vrstami zdravil, ki je potekalo dovolj časa (najmanj 4 mesece) pri največjem tolerančnem odmerku. Resna intoleranca in kontraindikacija za zdravilo prve izbire se štejeta za neuspešno zdravljenje. Metizergid ni učinkovit pri zdravljenju migrenskega napada, ki se je že pojavil.  
Vse to velja pod pogojem, da se izvajajo priporočeni ukrepi za zmanjšanje tveganja;
  - je ugodno za *profilaktično zdravljenje epizodnega in kroničnega glavobola v rafalih pri odraslih*.  
Bolniki morajo prestati neuspešno zdravljenje z vsaj 2 vrstama zdravil, preden se uvede metizergid. Preden se zaključi, da je zdravljenje neuspešno, mora trajati najmanj 2 meseca.  
Vse to velja pod pogojem, da se izvajajo priporočeni ukrepi za zmanjšanje tveganja;
  - ni ugodno za *zdravljenje driske, ki jo povzroča karcinoidna bolezen*.

Posledično je odbor CHMP v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo metizergid in so navedena v Prilogi I.