

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti metisergide (vedere allegato I)

Metisergide è un alcaloide dell'ergot, descritto per la prima volta nella pratica clinica nel 1959. Metisergide si lega con vario grado di affinità a una gamma di recettori serotoninergici (recettori 5-HT). In particolare, si lega al recettore 5HT_{2B} ed è un antagonista dello stesso. Esiste una serie di vie farmacologiche attraverso cui metisergide può essere efficace nella prevenzione dell'emicrania; alcuni dati, ad esempio, corroborano il ruolo dell'antagonismo del recettore 5-HT_{2B} nella profilassi dell'emicrania.

Metisergide è attualmente indicato nella profilassi della cefalea emicranica e della cefalea a grappolo e anche nel trattamento della diarrea causata da malattia carcinoide (la formulazione specifica dell'indicazione può variare da prodotto a prodotto).

I prodotti contenenti metisergide sono autorizzati attualmente nei seguenti paesi dell'UE: Belgio, Francia, Paesi Bassi e Regno Unito.

Nel 2011 un riesame della farmacovigilanza nazionale francese ha riferito casi gravi di valvulopatia, fibrosi polmonare, pleurica e retroperitoneale associati ai medicinali contenenti metisergide. Sulla base di tali dati, la Francia ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metisergide dovesse essere riesaminato e ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

Efficacia

Il CHMP ha preso in esame la totalità dei dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia di metisergide. Per l'indicazione "*profilassi dell'emicrania*", sono stati presentati i dati rilevati da studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo^{1,2,3,4}. I risultati di questi studi suggeriscono l'efficacia di metisergide, rispetto al placebo, nella profilassi dell'emicrania. Sono stati presentati, inoltre, ulteriori studi che hanno comparato metisergide con il placebo o farmaci di confronto, alcuni dei quali hanno dimostrato l'efficacia di metisergide rispetto al placebo in questa indicazione^{5,6,7}. Il CHMP ha sottolineato che questi risultati devono essere presi con cautela, poiché si tratta di studi di vecchia data e in genere non eseguiti con l'attuale metodologia aggiornata.⁸

Il CHMP ha osservato inoltre che metisergide è incluso nelle più recenti raccomandazioni di trattamento preventivo dell'emicrania, espresse dalla European Federation of Neurological Societies (EFNS; 2009)⁹, come farmaco di terza scelta per la profilassi dell'emicrania solo per l'uso a breve termine, e nelle ultime raccomandazioni francesi del 2013 come grado B o C (probabilmente efficace) per la profilassi dell'emicrania¹⁰.

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

² Pedersen E, Møller CE. Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 19667(4):520-526

³ Ryan RE. Double-blind crossover comparison of BC-105, methysergide, and placebo in the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 19688(3):118-126.

⁴ Shekelle RB, Ostfeld AM. Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 19645:201-204

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

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

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

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

⁹ 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.

¹⁰ 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.

In considerazione dei dati generali disponibili, il CHMP è del parere che vi siano alcune evidenze di un'efficacia clinicamente significativa di metisergide nel trattamento profilattico dell'emicrania severa e debilitante.

Per quanto concerne l'indicazione "*cefalea a grappolo*", il richiedente ha fatto riferimento a un riesame¹¹, che suggeriva l'efficacia profilattica di metisergide, in particolare per la forma episodica di cefalea a grappolo, e a uno studio¹² in cui il 69% dei pazienti con cefalea a grappolo ha riferito risultati eccellenti. Due studi, uno osservazionale e uno prospettico, hanno riportato prove meno convincenti¹³: qui infatti circa il 26% dei pazienti ha avuto esiti soddisfacenti, buoni o eccellenti. In un riesame più recente¹⁴, metisergide e verapamil sono stati citati come i trattamenti più utili nella forma episodica della cefalea a grappolo.

Il CHMP ha osservato che le evidenze dell'efficacia di metisergide come trattamento profilattico per la cefalea a grappolo, derivate dagli studi clinici, sono meno attendibili rispetto alle evidenze riferite per la profilassi dell'emicrania e che la maggior parte degli studi presenta una serie di limitazioni.

Il CHMP ha notato inoltre che metisergide è incluso come trattamento di seconda scelta nelle più recenti raccomandazioni di trattamento preventivo della cefalea a grappolo dell'EFNS (2006)¹⁵ ed è altresì incluso nell'elenco di terapie preventive per la cefalea a grappolo nelle linee guida di recente pubblicazione^{16,17,18}. Inoltre, il CHMP ha osservato che metisergide è raccomandato dagli esperti come trattamento di salvataggio, riservato ai pazienti in cui altri trattamenti non hanno avuto successo.

Non sono stati presentati dati a sostegno dell'efficacia di metisergide nel "*trattamento di diarrea causata da malattia carcinoide*"; si ritiene pertanto che l'efficacia in questa indicazione non sia stata dimostrata. A tale riguardo, il CHMP ha preso nota del fatto che uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per cui questa indicazione è approvata ha informato il CHMP dell'intenzione di ritirare volontariamente l'indicazione "*diarrea causata da sindrome carcinoide*".

Il CHMP ha preso atto del parere emerso dalla riunione del gruppo consultivo scientifico (SAG), nel settembre 2013, durante la quale gli esperti, sulla base della loro esperienza clinica, hanno discusso la possibilità di definire una popolazione per cui esista l'esigenza terapeutica di medicinali contenenti metisergide per via orale, quando il trattamento standard per queste indicazioni sia risultato inefficace. Sulla base dell'esperienza clinica degli esperti in materia di cefalea, il SAG ha ritenuto che esiste una piccola percentuale delle popolazioni che soffrono di emicrania e di cefalea a grappolo che sembra beneficiare del trattamento con metisergide, quando i trattamenti precedenti non hanno avuto successo.

Il CHMP ha preso nota, inoltre, degli interventi di terzi ricevuti dai pazienti e dagli operatori sanitari durante la valutazione, che hanno evidenziato l'importanza di mantenere la disponibilità di questo medicinale per una popolazione che, seppure di dimensioni limitate, ha alternative terapeutiche limitate o nulle per una condizione clinica debilitante.

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

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

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

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

¹⁵ 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.

¹⁶ 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)).

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

¹⁸ 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.

Sicurezza

Al fine di valutare la sicurezza di metisergide, il CHMP ha preso in considerazione i dati tratti dalla letteratura e dalla banca dati sulla sicurezza, incluse le segnalazioni spontanee e riportate in letteratura.

I tassi di incidenza di fibrosi valvolare e polmonare nei pazienti trattati con metisergide si sono dimostrati simili a quelli osservati nella popolazione generale^{19,20,21,22}. Tuttavia, questi risultati devono essere considerati con cautela, poiché i metodi di rilevamento della fibrosi utilizzati in questi studi non sono sufficientemente sensibili, in particolare per la fibrosi valvolare. Il tasso di incidenza reale potrebbe essere sottostimato e il rischio di fibrosi è probabilmente più elevato. Riguardo al rischio di fibrosi retroperitoneale, vi sono prove di un aumento del rischio nei pazienti trattati con metisergide (200 vs 1,3 ogni 100 000 pazienti)^{23,24}.

I dati esistenti sembrano dimostrare un'assenza di correlazione fra sviluppo di fibrosi ed età del paziente. Inoltre, lo sviluppo di fibrosi sembra legato alla durata del trattamento, dato che nella maggior parte dei pazienti gli eventi fibrotici si sono manifestati dopo la terapia a lungo termine (almeno un anno). Tuttavia, sono stati segnalati casi anche con il trattamento di durata fino a sei mesi; pertanto, non si può escludere la comparsa di fibrosi con il trattamento a breve termine. La maggior parte dei pazienti (92,4%) che hanno sviluppato fibrosi riceveva dosi giornaliere di metisergide conformi a quelle attualmente raccomandate (≤ 6 mg/die).

Tenendo conto del numero di casi di fibrosi riferiti e della probabile sottosegnalazione, il rischio di reazioni fibrotiche associato a metisergide non può essere escluso. Il CHMP ha osservato che la fibrosi può essere un evento potenzialmente letale e che alcune delle reazioni fibrotiche retroperitoneali segnalate sono molto gravi (fibrosi ureterale, stenting ureterale bilaterale, nefrostomia bilaterale, ecc.). Il CHMP ha osservato che la base meccanicistica per la fibrosi sembra essere fondata e in accordo con la nota associazione tra uso di metisergide e fibrosi, segnalata con riferimento a valvulopatia sin dalla metà degli anni '60. Poiché si ritiene che le reazioni fibrotiche siano associate a una persistente attivazione dell'agonista del recettore 5-HT_{2B}, il trattamento a lungo termine con metisergide espone i pazienti al potenziale sviluppo di fibrosi tissutale, mediata dal suo metabolita attivo principale (metilergometrina). Non si può pertanto escludere una potenziale associazione causale tra reazioni fibrotiche e metisergide.

Il CHMP ha preso in considerazione l'opinione del SAG, che raccomandava l'adozione di alcune misure per ridurre al minimo il rischio di reazioni fibrotiche in caso di prescrizione di metisergide. Tali misure comprendevano limitazione della durata del trattamento, dose ottimale di trattamento, supervisione di uno specialista e informazioni per i medici prescriventi e per l'organizzazione di pazienti. Il SAG ha ritenuto inoltre che i pazienti debbano essere monitorati al basale e ogni sei mesi durante il trattamento (ecografia cardiaca, risonanza magnetica (RM) addominale, test della funzione polmonare), al fine di identificare l'eventuale fibrosi prima che si verifichino reazioni gravi e potenzialmente irreversibili.

Nel complesso, il CHMP ha ritenuto che metisergide sembra essere di beneficio per una piccola popolazione di pazienti con emicrania e cefalea a grappolo. Tuttavia, alla luce del rischio dimostrato di fibrosi, devono essere intraprese adeguate misure di minimizzazione del rischio. L'indicazione deve essere limitata ai pazienti con disabilità funzionale, nei quali altri trattamenti non hanno avuto successo.

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

²⁰ 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.

²¹ Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia* 1998; 18(7): 421-35.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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.

Il CHMP ha raccomandato inoltre che il trattamento con metisergide sia iniziato e supervisionato da medici specialisti, con esperienza nel trattamento dell'emicrania e della cefalea a grappolo. Nelle informazioni sul prodotto devono essere incluse avvertenze sul rischio di fibrosi, unitamente a misure per monitorare l'eventuale sviluppo di fibrosi nei pazienti, e tali avvertenze e misure devono essere comunicate ai medici prescriventi e ai pazienti mediante l'uso di materiale educativo.

Rapporto rischi/benefici

Considerati i dati generali forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di metisergide è favorevole nel:

- *trattamento profilattico dell'emicrania grave intrattabile (con o senza aura) con disabilità funzionale negli adulti.*
Metisergide deve essere utilizzato solo dopo l'insuccesso del trattamento con altre classi standard di farmaci, dopo una durata di trattamento sufficiente (almeno 4 mesi) alla dose massima tollerata. Una grave intolleranza o controindicazione a un farmaco di prima linea è considerata un fallimento del trattamento.
Metisergide non è efficace per il trattamento di un attacco di emicrania già in corso;
- *trattamento profilattico della cefalea a grappolo episodica e cronica negli adulti.*
Prima di iniziare metisergide, i pazienti devono avere seguito senza successo il trattamento con almeno 2 classi di farmaci. Il fallimento di un trattamento può essere dichiarato dopo una durata di trattamento minima di 2 mesi.

Ciò è soggetto alle avvertenze concordate, alle altre modifiche alle informazioni sul prodotto e alle misure di minimizzazione del rischio supplementari.

Riguardo all'indicazione "*trattamento di diarrea causata da malattia carcinoidale*", il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici è negativo, poiché vi è un rischio di fibrosi chiaramente dimostrato, ma nessuna prova di benefici.

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- il CHMP ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti metisergide;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza dei medicinali contenenti metisergide, con particolare riferimento al rischio di reazioni fibrotiche;
- il comitato, sulla base dei dati disponibili, ha ritenuto probabile un'associazione causale tra metisergide e reazioni fibrotiche (soprattutto riguardo a fibrosi retroperitoneale). Tali effetti avversi possono essere gravi e, in alcuni casi, irreversibili e potenzialmente fatali;
- il comitato ha osservato che non vi sono prove dell'efficacia di metisergide nel trattamento di diarrea causata da malattia carcinoide e, pertanto, il rischio identificato è superiore al potenziale beneficio per i pazienti in questa indicazione;
- il comitato ha ritenuto che vi siano alcune evidenze di un'efficacia clinicamente significativa di metisergide nel trattamento profilattico dell'emicrania severa e debilitante e nella cefalea a grappolo, per cui esistono alternative terapeutiche limitate. Inoltre, possono essere messe in atto misure di minimizzazione del rischio al fine di ridurre il rischio di fibrosi;
- pertanto, il CHMP è del parere che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metisergide:
 - sia favorevole per il *trattamento profilattico dell'emicrania grave intrattabile (con o senza aura) con disabilità funzionale negli adulti*.
Metisergide deve essere utilizzato solo dopo l'insuccesso del trattamento con altre classi standard di farmaci, dopo una durata di trattamento sufficiente (almeno 4 mesi) alla dose massima tollerata. Una grave intolleranza o controindicazione a un farmaco di prima linea è considerata un fallimento del trattamento.
Metisergide non è efficace per il trattamento di un attacco di emicrania già in corso.
Ciò a condizione che siano attuate le misure di minimizzazione del rischio raccomandate;
 - sia favorevole per il *trattamento profilattico della cefalea a grappolo episodica e cronica negli adulti*.
Prima di iniziare metisergide, i pazienti devono avere seguito senza successo il trattamento con almeno 2 classi di farmaci. Il fallimento di un trattamento può essere dichiarato dopo una durata di trattamento minima di 2 mesi.
Ciò a condizione che siano attuate le misure di minimizzazione del rischio raccomandate;
 - non sia favorevole per il *trattamento di diarrea causata da malattia carcinoide*.

Pertanto, in conformità all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti metisergide citati nell'allegato I.