

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Пълно резюме на научната оценка на лекарствени продукти, съдържащи метисергид (вж. Приложение I)

Метисергид е ерготаминов алкалоид, описан за пръв път в клиничната практика през 1959 г. Метисергид се свързва с вариращ афинитет към диапазон серотонинергични рецептори (5-НТ рецептори). По-конкретно той се свързва с и е антагонист на 5НТ_{2В} рецептора. Има няколко фармакологични пътища, по които метисергид може да бъде ефективен за предотвратяване на мигрена, например някои данни подкрепят антагонистичната роля на 5-НТ_{2В} рецептора при профилактика на мигрена.

Понастоящем метисергид е показан за профилактика на мигренозно главоболие, клъстерно главоболие и също така за лечение на диария, причинена от карциноидна болест (възможно е специфичната формулировка на показанието да варира при различните продукти).

Продуктите, съдържащи метисергид, понастоящем са разрешени за употреба в следните държави от ЕС: Белгия, Франция, Нидерландия и Великобритания.

През 2011 г. национален преглед за проследяване на лекарствената безопасност във Франция съобщава сериозни случаи на валвупатия, белодробна, плеврална и ретроперитонеална фиброза, свързани с продуктите, съдържащи метисергид. Въз основа на това Франция счита, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи метисергид, трябва да бъде преразгледано и образува сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО.

Ефикасност

СНМР разгледа съвкупността от наличните данни относно безопасността и ефикасността на метисергид.

За показанието „профилактика на мигрена“ са подадени данни от рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания^{1,2,3,4}. Резултатите от тези проучвания дават представа за ефикасността на метисергид в сравнение с плацебо при профилактика на мигрена. В допълнение са представени и допълнителни изпитвания, които сравняват метисергид с плацебо или сравнителни средства, някои от които доказват ефикасността на метисергид в сравнение с плацебо за това показание^{5,6,7}. СНМР подчертава, че към тези резултати трябва да се подхожда предпазливо, тъй като проучванията са стари и като цяло не са проведени съгласно актуалната към момента методология⁸.

Също така СНМР отбелязва, че метисергид е включен в най-новите препоръки за превантивно лечение на мигрена на Европейската федерация на неврологичните дружества (EFNS; 2009)⁹ като трети вариант лекарство за профилактика на мигрена само за краткосрочно приложение, както и в най-новите френски препоръки от 2013 г. като лекарство с качество В или С (вероятно ефективно) за профилактика на мигрена¹⁰.

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* 1966; 7(4): 520-526

³ Ryan RE. Double-blind crossover comparison of BC-105, methysergide, and placebo in the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 1968; 8(3): 118-126.

⁴ Shekelle RB, Ostfeld AM. Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1964; 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.

Взимайки предвид всички налични данни, СНМР е на мнение, че има някои доказателства за клинично значима ефикасност на метисергид при профилактично лечение на тежка и инвалидизираща мигрена.

Във връзка с показанието „*кълъстерно главоболие*“, заявителят се позовава на преглед,¹¹ който предполага профилактична ефикасност на метисергид, особено при епизодични форми на кълъстерно главоболие, и на проучване,¹² в което 69% от пациентите с кълъстерно главоболие съобщават добри до отлични резултати. Две проучвания, едното обсервационно, а другото проспективно, съобщават по-малко убедителни доказателства, съгласно които при ¹³около 26% от пациентите има задоволителни, добри или отлични крайни резултати. В по-нов преглед¹⁴ метисергид и верапамил са посочени като най-полезните терапии за епизодични форми на кълъстерно главоболие.

СНМР отбелязва, че доказателствата от клинични изпитвания относно ефикасността на метисергид като профилактично лечение за кълъстерно главоболие са по-малко надеждни в сравнение с доказателствата за профилактика на мигрена, както и че мнозинството от проучванията имат известен брой ограничения.

СНМР отбелязва още, че метисергид е включен като втори вариант лекарство в последните препоръки на EFNS (2006) за превантивно лечение на кълъстерно главоболие¹⁵ и също така е включен в списъка на превантивните терапии за кълъстерно главоболие в наскоро публикувани насоки^{16,17,18}. В допълнение СНМР отбелязва, че метисергид се препоръчва от специалистите като спасително лечение, подходящо за пациенти, при които другите лечения са били неуспешни.

Не са предадени данни в подкрепа на ефикасността на метисергид за „*лечение на диария, причинена от карциноидна болест*“ и поради това се счита, че ефикасността за това показание не е била доказана. В тази връзка СНМР отбелязва факта, че един от притежателите на разрешения за употреба на продуктите, за които е одобрено това показание, информира СНМР за своето намерение доброволно да оттегли показанието „*диария, причинена от карциноиден синдром*“.

СНМР приема препоръката на Научната консултативна група (НКГ), свикана през септември 2013 г., при срещата на която въз основа на своя клиничен опит специалистите обсъждат дали е възможно да се определи популация, за която има терапевтична потребност от продукти, съдържащи метисергид, за перорално приложение, когато стандартното лечение за тези показания не е било ефективно. Въз основа на клиничния опит на специалистите по главоболие, НКГ счита, че малък дял от популациите, страдащи от мигрена и от кълъстерно главоболие, изглежда имат полза от лечението с метасергид, когато предишните лечения са били неуспешни.

СНМР също така взе предвид приноса от трети страни, пациенти и здравни специалисти, по време на оценката, подчертавайки значението на това да се поддържа наличност от този продукт за популация, която макар и малка, разполага с ограничени или никакви терапевтични алтернативи за инвалидизиращо състояние.

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.

Безопасност

За да оцени безопасността на метисергид, СНМР взе предвид данните от литературата и базата данни относно безопасността, включително спонтанни съобщения и съобщения в литературата.

Доказано е, че процентите на честота на възникване на клапна и белодробна фиброза при пациенти, лекувани с метисергид, са сходни с тези на общата популация^{19,20,21,22}. Въпреки това към тези резултати трябва да се подхожда предпазливо, тъй като методите за установяване на фиброза, използвани в тези проучвания, не са достатъчно чувствителни, особено за клапната фиброза. Възможно е действителният процент на честотата на възникване да е подценен, като рискът от фиброза вероятно е по-висок. Относно риска от ретроперитонеална фиброза има доказателства за повишен риск при пациенти, лекувани с метисергид (200 в сравнение с 1,3 на 100 000 пациенти)^{23,24}.

Съществуващите данни изглежда показват, че развитието на фиброза не е свързано с възрастта на пациента. Освен това развитието на фиброза изглежда е в корелация с продължителността на лечение, тъй като повечето пациенти развиват фиброзни събития след дългосрочна терапия (най-малко една година). Въпреки това са били съобщени и случаи с продължителност на лечението до шест месеца, така че не може да се изключи възникването на фиброза при краткосрочно лечение. Мнозинството пациенти (92,4%), които развиват фиброза, приемат дневни дози метисергид в рамките на понастоящем препоръчителните дози (≤ 6 mg/ден).

Като се има предвид броя съобщени случаи на фиброза и вероятността да не се съобщават всички случаи, не може да се изключи рискът от фиброзни реакции, свързан с метисергид. СНМР отбелязва, че фиброзата може да бъде животозастрашаващо събитие и че някои от съобщените реакции на ретроперитонеална фиброза са много тежки (уретерна фиброза, двустранно стентиране на уретрата, двустранна нефростомия и пр.).

СНМР отбелязва, че механизмът на възникване на фиброза изглежда добре обоснован и отговаря на известната връзка между приложението на метисергид и фиброзата, която е била съобщавана във връзка с клапен порок на сърцето от средата на 60-те години. Тъй като се счита, че фиброзните реакции са свързани с персистираща агонистична активация на 5-HT_{2B} рецептора, дългосрочното лечение с метисергид ще изложи пациентите на потенциален риск от тъканна фиброза, медирана от неговия основен активен метаболит, метилергометрин. Поради това не може да се изключи потенциална причинна връзка между фиброзните реакции и метисергид. СНМР обмисли мнението на НКГ, която препоръчва да бъдат взети известен брой мерки, за да се сведе до минимум рискът от фиброзни реакции, когато се предписва метисергид. Те включват ограничена продължителност на лечение, оптимална терапевтична доза, контрол от специалисти и информация за предписващите лекари и пациентските организации. НКГ също така счита, че пациентите трябва да бъдат наблюдавани при изходно ниво и на всеки шест месеца, докато приемат лечение (ултразвук на сърцето, ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на корема, изследвания на белодробните функции), за да може да се определят всички видове фиброза, преди да са възникнали тежки и потенциално необратими реакции.

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.

Като цяло СНМР счита, че метисергид изглежда е от полза за малка популация пациенти с мигрена и клъстерно главоболие. Въпреки това, с оглед на демонстрирания риск от фиброза, трябва да бъдат въведени подходящи мерки за свеждане до минимум на риска. Показанията трябва да се ограничат до пациенти с функционални увреждания, при които другите лечения са били неуспешни. Също така СНМР препоръчва лечението с метисергид да започне и да се контролира от лекари специалисти с опит в лечението на мигрена и клъстерно главоболие. В информацията за продукта трябва да бъдат включени предупреждения за риска от фиброза заедно с мерки за наблюдение на пациентите за развитие на фиброза, като те трябва също така да бъдат съобщени на предписващите лекари и на пациентите, използвайки образователни материали.

Съотношение полза/риск

Като взе предвид всички данни, предоставени от ПРУ в писмен вид, СНМР заключи, че съотношението полза/риск на метисергид е благоприятно при:

- *профилактично лечение на тежка упорита мигрена (с или без аура) с функционално увреждане при възрастни.*
Метисергид трябва да се използва само след неуспешно лечение с други стандартни класове лекарства, приемани за достатъчен период (най-малко 4 месеца) в максимално поносимата доза. За неуспешно лечение се счита тежката непоносимост или противопоказанието към лекарството от първа линия.
Метисергид не е ефективен за лечение на вече съществуващ пристъп на мигрена.
- *профилактично лечение на епизодично и хронично клъстерно главоболие при възрастни.*
При пациентите трябва да има неуспех с най-малко 2 класа лекарства, преди да започне прием на метисергид. Минималната продължителност на лечение, преди да се направи заключение за неуспех, е 2 месеца.

Горепосоченото зависи от включването на одобрените предупреждения, другите промени в информацията за продукта и допълнителните мерки за минимизиране на риска.

Относно показанието „лечение на диария, причинена от карциноидна болест“ СНМР заключи, че съотношението полза/риск е отрицателно, тъй като има ясно изявен риск от фиброза, но липсват доказателства за ползата.

Основания за изменение на условията на разрешението за употреба

Като се има предвид, че

- СМНР взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи метисергид.
- Комитетът разгледа всички налични данни за ефикасността и безопасността на лекарствените продукти, съдържащи метисергид, особено във връзка с риска от фиброзни реакции.
- Комитетът счита, че причинната връзка между метисергид и фиброзните реакции вероятно се основава на наличните данни (основно свързани с ретроперитонеална фиброза). Такива нежелани реакции могат да бъдат сериозни и в някои случаи необратими и потенциално фатални.
- Комитетът отбелязва, че няма доказателства за ефикасност на метисергид при лечение на диария, причинена от карциноидна болест, и поради това потенциалните ползи за пациентите с това показание не надвишават установения риск.
- Комитетът счита, че има известни доказателства за клинично значима ефикасност на метисергид при профилактично лечение на тежка, инвалидизираща мигрена и клъстерно главоболие, за които терапевтичните алтернативи са ограничени. В допълнение могат да се въведат мерки за минимизиране на риска, за да се сведе до минимум рискът от фиброза.
- Поради това становището на СМНР е, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи метисергид:
 - е благоприятно за *профилактично лечение на тежка упорита мигрена (с или без аура) с функционално увреждане при възрастни.*
Метисергид трябва да се използва само след неуспешно лечение с други стандартни класове лекарства, приемани за достатъчен период (най-малко 4 месеца) в максимално поносимата доза. За неуспех на лечението се счита тежката непоносимост или противопоказанието към лекарството.
Метисергид не е ефективен за лечение на вече съществуващ пристъп на мигрена.
Горепосоченото важи при условие, че бъдат изпълнени препоръчителните мерки за минимизиране на риска;
 - е благоприятно за *профилактично лечение на епизодично и хронично клъстерно главоболие при възрастни.*
При пациентите трябва да има неуспех с най-малко 2 класа лекарства, преди да започне прием на метисергид. Минималната продължителност на лечение, преди да се направи заключение за неуспех, е 2 месеца.
Горепосоченото важи при условие, че се изпълнят препоръчителните мерки за минимизиране на риска;
 - не е благоприятно за *лечение на диария, причинена от карциноидна болест.*

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, СМНР препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи метисергид, описани в Приложение I.