

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících methysergid (viz příloha I)

Methysergid je námelový alkaloid, poprvé popsáný v klinické praxi v roce 1959. Methysergid se váže s různou afinitou na řadu serotonergních receptorů (receptorů 5-HT). Zejména se váže na receptor 5HT_{2B}, jehož je antagonistou. Existuje řada farmakologických drah, jejichž prostřednictvím může methysergid účinkovat při prevenci migrény, některé údaje např. podporují význam antagonizace 5-HT_{2B} receptoru v rámci profylaxe migrény.

Methysergid je v současnosti indikován při profylaxi migrenózní bolesti hlavy, klastrové bolesti hlavy a také při léčbě průjmu způsobeného karcinoidem (konkrétní znění indikace se může u jednotlivých přípravků lišit).

Přípravky obsahující methysergid jsou v současnosti registrovány v těchto zemích EU: Belgii, Francii, Nizozemsku a Spojeném království.

V rámci francouzského vnitrostátního farmakovigilančního přezkumu v roce 2011 byly v souvislosti s léčivými přípravky obsahujícími methysergid hlášeny závažné případy valvulopatie a plicní, pleurální a retroperitoneální fibrózy. Na základě toho Francie dospěla k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících methysergid by měl být přezkoumán, a předložila tuto záležitost k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES.

Účinnost

Výbor CHMP zvážil veškeré dostupné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti methysergidu. Pro indikaci „*profylaxe migrény*“ byly předloženy údaje z randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií^{1, 2, 3, 4}. Výsledky těchto studií naznačují účinnost methysergidu v porovnání s placebem při profylaxi migrény. Kromě toho byly předloženy další studie porovnávající methysergid s placebem nebo srovnávacími léčivými přípravky. Některé z těchto studií rovněž prokázaly v uvedené indikaci účinnost methysergidu oproti placebo^{5, 6, 7}. Výbor CHMP zdůraznil, že na tyto výsledky je nutno nahlížet obezřetně, protože dané studie jsou zastaralé a obecně v nich nebyly použity současné aktuální metody⁸.

Výbor CHMP také konstatoval, že methysergid je zařazen do nejnovějších doporučení pro preventivní léčbu migrény Evropské federace neurologických společností (EFNS, 2009)⁹ jako léčivo třetí volby v rámci profylaxe migrény pouze pro krátkodobé použití a do nejnovějších francouzských doporučení z roku 2013 pro profylaxi migrény jako stupeň B či C (pravděpodobně účinný)¹⁰.

Vzhledem k veškerým dostupným údajům je výbor CHMP toho názoru, že existují určité důkazy o klinicky významné účinnosti methysergidu v rámci profylaktické léčby závažné a vysilující migrény.

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; 3(3):118-126.

⁴ Shekelle RB, Ostfeld AM. Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1964; 5:201-204

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.

S ohledem na indikaci „*klastrová bolest hlavy*“ odkázal žadatel na přezkum¹¹, který naznačil profylaktickou účinnost methysergidu, konkrétně u epizodické formy klastrové bolesti hlavy, a na studii¹², ve které 69 % pacientů trpících klastrovými bolestmi hlavy udávalo dobré až vynikající výsledky. Dvě studie, jedna observační a jedna prospektivní, přinesly méně přesvědčivé důkazy¹³, přičemž přibližně 26 % pacientů vykazovalo uspokojivé, dobré nebo vynikající výsledky. V novějším přezkumu¹⁴ byly methysergid a verapamil citovány jako nejprospěšnější léčby epizodické formy klastrové bolesti hlavy.

Výbor CHMP konstatoval, že důkazy o účinnosti methysergidu jako profylaktické léčby klastrové bolesti hlavy získané z klinických studií jsou méně přesvědčivé než důkazy pro profylaxi migrény a že většina studií měla řadu omezení.

Výbor CHMP dále konstatoval, že methysergid je zařazen jako léčba druhé volby do nejnovějších doporučení pro preventivní léčbu klastrové bolesti hlavy EFNS (2006)¹⁵ a že je také zahrnut do seznamu preventivních terapií klastrové bolesti hlavy v nedávno zveřejněných pokynech^{16, 17, 18}. Výbor CHMP dále uvedl, že methysergid je odborníky doporučován jako záchranná léčba, vyhrazená pro pacienty, u nichž jiné způsoby léčby selhaly.

Na podporu účinnosti methysergidu při „*léčbě průjmu způsobeného karcinoidem*“ nebyly předloženy žádné údaje, a účinnost v této indikaci proto není pokládána za prokázanou. S ohledem na to vzal výbor CHMP v úvahu i skutečnost, že jeden z držitelů rozhodnutí o registraci přípravků, u nichž je tato indikace schválena, informoval výbor CHMP o svém záměru indikaci „*průjem způsobený karcinoidním syndromem*“ dobrovolně stáhnout.

Výbor CHMP vzal na vědomí doporučení vědecké poradní skupiny (SAG), která byla svolána v září 2013 a v rámci které odborníci na základě svých klinických zkušeností prodiskutovali, zda je možné definovat populaci, v níž by existovala terapeutická potřeba perorálních přípravků obsahujících methysergid, pokud byla standardní léčba v těchto indikacích neúčinná. Na základě klinických zkušeností odborníků na bolesti hlavy byla vědecká poradní skupina toho názoru, že v populaci trpící migrénou a klastrovými bolestmi hlavy je podíl osob, u kterých předchozí léčba selhala a u kterých se léčba methysergidem zdá být přínosná, malý.

Výbor CHMP dále zohlednil intervence obdržené během hodnocení od třetích stran (pacientů i zdravotnických pracovníků), které poukazyvaly na význam zachování dostupnosti tohoto přípravku pro populaci, která je sice malá, ale má pro toto vysilující onemocnění jen málo terapeutických alternativ nebo vůbec žádné.

Bezpečnost

Výbor CHMP zvážil za účelem hodnocení bezpečnosti methysergidu údaje z literatury i z bezpečnostní databáze, včetně spontánních hlášení a zpráv z literatury.

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.

Ukázalo se, že míra incidence valvulární a plicní fibrózy u pacientů léčených methysergidem je podobná jako v obecné populaci^{19, 20, 21, 22}. Tyto výsledky je nicméně nutné brát obezřetně, protože metody detekce fibrózy používané v těchto studiích nejsou dostatečně citlivé, zejména u valvulární fibrózy. Skutečná míra incidence může být podhodnocena a riziko fibrózy je pravděpodobně vyšší. Co se týče rizika retroperitoneální fibrózy, existují důkazy o zvýšeném riziku u pacientů léčených methysergidem (200 oproti 1,3 na 100 000 pacientů)^{23, 24}.

Zdá se, že stávající údaje ukazují, že rozvoj fibrózy nezávisí na věku pacienta. Rozvoj fibrózy navíc zřejmě koreluje s dobou trvání léčby, protože u většiny pacientů se fibrotické příhody objevily po dlouhodobé terapii (minimálně po jednom roce léčby). Byly nicméně hlášeny i případy u léčby trvající méně než šest měsíců, takže výskyt fibrózy nelze vyloučit ani u krátkodobé léčby. Většina pacientů (92,4 %), u kterých se fibróza rozvinula, dostávala denní dávky methysergidu v mezích současných doporučení (≤ 6 mg/den).

Vzhledem k počtu hlášených případů fibrózy a pravděpodobně podhodnocenému hlášení nelze riziko fibrotických reakcí souvisejících s methysergidem vyloučit. Výbor CHMP konstatoval, že fibróza může být život ohrožující příhodou a že některé z hlášených retroperitoneálních fibrotických reakcí byly velmi závažné (fibróza ureterů, bilaterální stentování ureterů, bilaterální nefrostomie atd.).

Výbor CHMP konstatoval, že vysvětlení mechanismu fibrózy se zdá dobře opodstatněné a dobře zapadá do známých souvislostí použití methysergidu a fibrózy hlášených v souvislosti s onemocněním srdečních chlopní od poloviny 60. let 20. století. Protože se má za to, že fibrotické reakce souvisejí s trvalou agonistickou aktivací receptoru 5-HT_{2B}, dlouhodobá léčba methysergidem vystaví pacienty možnému riziku tkáňové fibrózy prostřednictvím jeho hlavního aktivního metabolitu, methylergometrinu. Nelze proto vyloučit možnou příčinnou souvislost mezi fibrotickými reakcemi a methysergidem.

Výbor CHMP vzal v úvahu názor vědecké poradní skupiny, která doporučila přijetí některých opatření k minimalizaci rizika fibrotických reakcí při předepisování methysergidu. Mezi tato opatření patří omezená doba trvání léčby, optimální dávka léčby, dohled specialisty a informace pro předepisující lékaře a organizace pacientů. Vědecká poradní skupina byla také toho názoru, že pacienti by měli být při zahájení léčby a poté každých šest měsíců po dobu trvání léčby vyšetřeni (prostřednictvím ultrazvuku srdce, abdominální magnetické rezonance a testů plicních funkcí), aby bylo možné odhalit veškeré případy fibrózy dříve, než dojde k závažným a potenciálně ireverzibilním reakcím.

Celkově byl výbor CHMP toho názoru, že methysergid se zdá být přínosný v malé populaci pacientů trpících migrénou a klastrovou bolestí hlavy. Vzhledem k prokázanému riziku fibrózy by nicméně měla být zavedena odpovídající opatření k minimalizaci rizik. Indikace by měla být omezena na pacienty s funkčním postižením, u kterých selhaly jiné způsoby léčby. Výbor CHMP také doporučil, aby léčbu methysergidem zahajovali a dohlíželi na ni specializovaní lékaři se zkušenostmi s léčbou migrény a klastrových bolestí hlavy. Do informací o přípravku by měla být zařazena upozornění ohledně rizika fibrózy spolu s opatřeními pro monitorování pacientů z hlediska rozvoje fibrózy a předepisující lékaři a pacienti by měli být v tomto směru informováni také pomocí vzdělávacích materiálů.

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.

Poměr přínosů a rizik

Po zvážení veškerých údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci v písemné podobě dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik je příznivý u:

- *profylaktické léčby závažné úporné migrény (s aurou či bez ní) s funkčním postižením u dospělých.*
Methysergid je určen k použití pouze po neúspěšné léčbě jinými standardními třídami léčiv dostatečně dlouhého trvání (minimálně 4 měsíce) v maximální tolerované dávce, přičemž za neúspěšnou léčbu se považuje závažná nesnášlivost nebo kontraindikace léčiva první linie. Methysergid není účinný při léčbě již probíhajícího záchvatu migrény.
- *profylaktické léčby epizodické a chronické klastrové bolesti hlavy u dospělých.*
U pacientů by před nasazením methysergidu mělo dojít k selhání minimálně 2 tříd léčiv. Minimální doba trvání léčby před vytvořením závěru o jejím selhání jsou 2 měsíce.

To platí za předpokladu, že v informacích o přípravku budou zahrnuta schválená upozornění a provedeny další změny a že budou přijata další opatření k minimalizaci rizik.

Ohledně indikace „*léčba průjmu způsobeného karcinoidem*“ dospěl výbor CHMP k názoru, že poměr přínosů a rizik je negativní, protože existuje jasně prokázané riziko fibrózy, ale nejsou k dispozici žádné důkazy o přínosech.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících methysergid,
- výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících methysergid, zejména s ohledem na riziko fibrotických reakcí,
- výbor byl toho názoru, že příčinná souvislost mezi methysergidem a fibrotickými reakcemi je na základě dostupných údajů (zejména co se týče retroperitoneální fibrózy) pravděpodobná. Takové nežádoucí účinky mohou být závažné a v některých případech ireverzibilní a potenciálně fatální,
- výbor konstatoval, že neexistují důkazy o účinnosti methysergidu v rámci léčby průjmu způsobeného karcinoidem, a proto je možný přínos pro pacienty v této indikaci převyšěn zjištěným rizikem,
- výbor byl toho názoru, že existují určité důkazy o klinicky významné účinnosti methysergidu v rámci profylaktické léčby závažné, vysilující migrény a klastrové bolesti hlavy, pro které existuje jen omezené množství terapeutických alternativ. Navíc mohou být zavedena opatření k minimalizaci rizika fibrózy,
- výbor CHMP byl proto toho názoru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících methysergid:
 - je příznivý u profylaktické léčby závažné úporné migrény (s aurou či bez ní) s funkčním postižením u dospělých.
Methysergid je určen k použití pouze po neúspěšné léčbě jinými standardními třídami léčiv dostatečně dlouhé doby trvání (minimálně 4 měsíce) v maximální tolerované dávce, přičemž za neúspěšnou léčbu se považuje závažná nesnášenlivost nebo kontraindikace léčiva první linie. Methysergid není účinný při léčbě již probíhajícího záchvatu migrény.
To platí za předpokladu zavedení doporučených opatření k minimalizaci rizik,
 - je příznivý u profylaktické léčby epizodické a chronické klastrové bolesti hlavy u dospělých.
U pacientů by před nasazením methysergidu mělo dojít k selhání minimálně 2 tříd léčiv. Minimální doba trvání léčby před vytvořením závěru o jejím selhání jsou 2 měsíce.
To platí za předpokladu zavedení doporučených opatření k minimalizaci rizik,
 - není příznivý u léčby průjmu způsobeného karcinoidem.

Podle článku 116 směrnice 2001/83/ES proto výbor CHMP doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující methysergid uvedené v příloze I.