

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metisergido (žr. I priedą), mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Metisergidas yra paprastosios skalsės alkaloidas, pirmą kartą klinikinėje praktikoje aprašytas 1959 m. Skirtingu stiprumu metisergidas jungiasi prie įvairių serotonerginių receptorių (5-HT receptorių). Visų pirma jis jungiasi prie 5HT_{2B} receptoriaus ir yra jo antagonistas. Yra keletas farmakologinių reakcijų sekų, kurioms vykstant metisergidas gali būti veiksmingas siekiant išvengti migrenos, pvz., kai kurie duomenys patvirtina, kad šios medžiagos veiksmingumą taikant migrenos profilaktiką lemia jos antagonistinis poveikis 5HT_{2B} receptoriui.

Šiuo metu metisergidas skiriamas pagal migreninio galvos skausmo profilaktikos, klasterinio galvos skausmo, taip pat pagal karcinoidinio sindromo sukeliama viduriavimo gydymo indikacijas (skirtingų preparatų indikacijų formuluotės gali skirtis).

Preparatai, kurių sudėtyje yra metisergido, šiuo metu įregistruoti šiose ES šalyse: Belgijoje, Prancūzijoje, Nyderlanduose ir Jungtinėje Karalystėje.

2011 m. Prancūzijai atlikus nacionalinę farmakologinio budrumo peržiūrą, buvo nustatyta keletas rimtų, su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metisergido, susijusių vožtuvų pakitimų, taip pat plaučių, krūtinplėvės ir retroperitoninės fibrozės atvejų. Remdamasi šiais duomenimis, Prancūzija laikėsi nuomonės, kad reikia peržiūrėti preparatų, kurių sudėtyje yra metisergido, naudos ir rizikos santykį, todėl inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą.

Veiksmingumas

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvarstė visus turimus duomenis apie metisergido saugumą ir veiksmingumą.

Siekiant pagrįsti *migrenos profilaktikos* indikaciją, buvo pateikti atsitiktinių imčių, abipusiai aklu, placebo kontroliuojamų tyrimų duomenys^{1,2,3,4}. Šių tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, palyginti su placebo, metisergidas yra veiksmingas taikant migrenos profilaktiką. Be to, taip pat buvo pateikti papildomi tyrimai, kurių metu metisergidas buvo lyginamas su placebo arba palyginamaisiais vaistais; kai kurie iš jų taip pat patvirtino, kad, palyginti su placebo, pagal šią indikaciją vartojamas metisergidas yra veiksmingas^{5,6,7}. CHMP atkreipė dėmesį, kad šiuos rezultatus reikia vertinti atsargiai, nes tai yra seni tyrimai, kurie iš esmės buvo atlikti taikant nemodernius šiuo metu nebenaudojamus metodus⁸. CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad metisergidas yra įtrauktas į naujausias Europos neurologų draugijų federacijos (angl. *European Federation of Neurological Societies*, EFNS) prevencinio migrenos gydymo rekomendacijas (2009)⁹, kaip tik trumpalaikiam vartojimui skirtas, trečios eilės vaistas migrenos profilaktikai, o naujausiose 2013 m. Prancūzijoje patvirtintose rekomendacijose nurodytas, kaip B arba C klasės („tikriausiai veiksmingas“) vaistas migrenos profilaktikai¹⁰.

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; 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.

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, CHMP laikosi nuomonės, kad yra duomenų, kurie patvirtina, kad taikant profilaktinį sunkios ir sekinančios migrenos gydymą metisergido veiksmingumas yra kliniškai reikšmingas.

Dėl indikacijos „*klasterinis galvos skausmas*“, pareiškėjas pateikė atliktos peržiūros duomenis¹¹, kurie leidžia manyti, kad metisergidas yra veiksmingas taikant profilaktinį gydymą, ypač esant epizodinės formos klasteriniam galvos skausmui, taip pat nurodė tyrimą¹², kurio metu 69 proc. pacientų, kuriems buvo nustatytas klasterinis galvos skausmas, patvirtino gerus arba puikius gydymo šiuo vaistu rezultatus. Atliekant kitus du tyrimus (vieną stebimąjį ir vieną perspektyvinį) surinkti duomenys buvo ne tokie įtikinami:¹³ maždaug 26 proc. pacientų gydymo rezultatai buvo patenkinami, geri arba puikūs. Vėliau paskelbtoje klasterinio galvos skausmo gydymo apžvalgoje¹⁴ metisergidas ir verapamilas buvo nurodyti kaip naudingiausi vaistai nuo epizodinės formos klasterinio galvos skausmo.

CHMP atkreipė dėmesį, kad, palyginti su duomenimis, susijusiais su migrenos profilaktika, klinikinių tyrimų duomenys, patvirtinantys metisergido veiksmingumą taikant profilaktinį klasterinio galvos skausmo gydymą, yra ne tokie patikimi, ir kad dauguma tyrimų turi ne vieną trūkumą.

CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad metisergidas yra įtrauktas į naujausias EFNS prevencinio klasterinio galvos skausmo gydymo rekomendacijas (2006)¹⁵, kaip antros eilės vaistas, ir įtrauktas į neseniai paskelbtose gairėse pateikiamą prevencinio klasterinio galvos skausmo gydymo vaistų sąrašą^{16,17,18}. Be to, CHMP atkreipė dėmesį, kad ekspertai rekomenduoja metisergidą vartoti tik kaip skubią pagalbinę priemonę tiems pacientams, kurių gydymas kitais vaistais buvo neveiksmingas.

Duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti pagal *karcinoidinio sindromo sukeliama viduriavimo gydymo* indikaciją vartojamo metisergido veiksmingumą, nebuvo pateikta, todėl laikomasi nuomonės, kad vaisto veiksmingumas esant šiai indikacijai neįrodytas. Vertindamas šiuo klausimu pateiktus duomenis, CHMP atsižvelgė į tai, kad vienas iš preparatų, kurie buvo patvirtinti pagal šią indikaciją, rinkodaros leidimo turėtojų pranešė komitetui apie savo ketinimą savanoriškai panaikinti *karcinoidinio sindromo sukeliama viduriavimo* indikaciją.

CHMP pripažino Mokslinių konsultacijų grupės (SAG), kurios posėdis buvo sušauktas 2013 m. rugsėjo mėn., pateiktas rekomendacijas; šio posėdžio metu ekspertai, remdamiesi savo klinicine patirtimi, diskutavo, ar įmanoma apibrėžti populiaciją, kurioje būtų terapinis geriamųjų preparatų su metisergidu poreikis tais atvejais, kai standartiniai pagal šias indikacijas vartojami vaistai yra neveiksmingi. Remdamasi galvos skausmo gydymo ekspertų klinicine patirtimi, SAG laikėsi nuomonės, kad yra nedidelė dalis nuo migrenos ir klasterinio galvos skausmo kenčiančių pacientų, kurių gydymas metisergidu – tais atvejais, kai prieš tai vartoti vaistai buvo neveiksmingi – atrodo naudingas.

Vėliau CHMP susipažino su trečiųjų šalių nuomonėmis, kurias komitetas gavo iš pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų vertinimo procedūros metu; jie pabrėžė, jog svarbu, kad šis preparatas ir toliau būtų prieinamas pacientų populiacijai, kuri nors ir yra maža, bet neturi arba turi vos kelias terapines alternatyvas šiai sekinančiai ligai.

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.

Saugumas

Siekdamas įvertinti metisergido saugumą, CHMP apsvaustė literatūroje skelbiamus ir į saugumo duomenų bazę įtrauktus duomenis, įskaitant spontaninių ir literatūra pagrįstų pranešimų duomenis.

Nustatyta, kad vožtuvų pakitimų ir plaučių fibrozės atvejų skaičius metisergidu gydytų pacientų grupėje panašus į nustatytą bendrojoje populiacijoje^{19,20,21,22}. Tačiau šiuos rezultatus reikia vertinti atsargiai, nes fibrozės nustatymo metodai, kurie buvo taikomi šių tyrimų metu, yra nepakankamai jautrūs, ypač kai tiriama vožtuvų fibrozės galimybė. Tikrovėje fibrozės atvejų skaičius gali būti didesnis ir fibrozės rizika tikriausiai yra didesnė. Kalbant apie retroperitoninės fibrozės riziką, yra duomenų, patvirtinančių, kad metisergidą vartojantiems pacientams kyla didesnė rizika (200 plg. su 1,3/100 000 pacientų)^{23,24}. Iš esamų duomenų matyti, kad fibrozės vystymasis nesusijęs su pacientų amžiumi. Be to, panašu, kad fibrozės vystymasis susijęs su gydymo trukme, kadangi daugumai pacientų fibroziniai reiškiniai nustatyti po ilgalaikės (ne mažiau kaip metų trukmės) terapijos. Tačiau fibrozės atvejų užregistruota ir po trumpesnio, nei 6 mėnesių trukmės gydymo, taigi, atmesti fibrozės galimybę taikant trumpalaikį gydymą negalima. Dauguma pacientų (92,4 proc.), kuriems išsivystė fibrozė, kasdien vartojo ne didesnes, nei šiuo metu rekomenduojama metisergido dozes (≤ 6 mg per parą).

Atsižvelgiant į užregistruotų fibrozės atvejų skaičių ir į tai, kad faktinis fibrozės atvejų skaičius gali būti didesnis, su metisergidu susijusių fibrozinių reakcijų rizikos negalima atmesti. CHMP atkreipė dėmesį, kad fibrozė gali kelti grėsmę gyvybei ir kad kai kurios užregistruojamos retroperitoninės fibrozinės reakcijos yra labai sunkios (pasireiškia šlapimtakių fibrozė, tenka atlikti abipusį šlapimtakių stentavimą ar abipusę nefrostomiją ir pan.).

CHMP atkreipė dėmesį, kad mechanistinis fibrozės pagrindas yra gerai pagrįstas ir neprieštarauja žinioms apie metisergido ir fibrozės sąsają, kuri pirmąkart nustatyta gydant vožtuvinę širdies ligą dar praėjusio amžiaus 7-ojo dešimtmečio viduryje. Kadangi manoma, jog fibrozinės reakcijos yra susijusios su nuolatinio agonistiniu 5-HT_{2B} receptoriaus aktyvinimu, taikant ilgalaikį gydymą metisergidu, pacientams gali išsivystyti šio vaisto pagrindinio aktyvaus metabolito metilergometrino sukelta audinių fibrozė. Todėl atmesti priežastinio fibrozinių reakcijų ir metisergido ryšio galimybės negalima.

CHMP apsvaustė SAG pateiktą nuomonę, kurioje ekspertai rekomendavo išrašant metisergidą imtis tam tikrų priemonių fibrozinių reakcijų rizikai sumažinti, t. y. sumažinti gydymo trukmę, nustatyti optimalią vaisto dozę, numatyti privalomą specialistų priežiūrą ir parengti vaistus išrašantiems gydytojams bei pacientų organizacijoms skirtą informaciją. Taip pat SAG laikėsi nuomonės, kad pradedant gydymą ir kas šešis mėnesius gydymo laikotarpiu reikia tikrinti pacientų sveikatos būklę (atlikti širdies ultragarsinį tyrimą, juosmens srities magnetinio rezonanso tyrimą, plaučių funkcijos tyrimus), kad būtų galima nustatyti visus fibrozės atvejus iki išsivystant sunkioms reakcijoms, kurioms įvykus gali nepavykti atkurti pirminės sveikatos būklės.

Apskritai, CHMP nuomone, panašu, kad metisergidas yra naudingas nedidelei nuo migrenos ir klasterinio galvos skausmo kenčiančių pacientų populiacijai. Tačiau atsižvelgiant į patvirtintą fibrozės riziką, reikia įgyvendinti atitinkamas rizikos mažinimo priemones. Indikaciją reikia apriboti joje nurodant tik tuos funkcinę negalią turinčius pacientus, kurių gydymas kitais vaistais buvo neveiksmingas. CHMP taip pat rekomendavo, kad gydymą metisergidu turėtų pradėti ir prižiūrėti gydytojai specialistai,

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.

turintys migrenos ir klasterinio galvos skausmo gydymo patirties. Į preparato informacinius dokumentus reikia įtraukti įspėjimus apie fibrozės riziką, taip pat juose reikėtų nurodyti priemones, kurias taikant būtų galima stebėti, ar pacientui nesivysto fibrozė; ši informacija taip pat turėtų būti išplatinta vaistus išrašantiems gydytojams ir pacientams kartu su šviečiamąja informacija.

Naudos ir rizikos santykis

Apsvarstęs visus rinkodaros leidimo turėtojo raštu pateiktus duomenis, CHMP priėjo prie išvados, kad metisergido naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, kai jis vartojamas pagal šias indikacijas:

- *profilaktinis sunkios suaugusiųjų migreninės būklės (su aura ar be jos), kuri sukelia funkcinę negalią, gydymas.*
Metisergidą galima vartoti tik jei pakankamai ilgą laiką (ne mažiau kaip 4 mėnesius) taikytas gydymas didžiausia toleruojama kitų standartinių vaistų doze buvo neveiksmingas. Stiprus pirmos eilės vaisto netoleravimas arba esama kontraindikacija vertinama kaip neveiksmingas gydymas.
Metisergidas yra neveiksmingas gydant jau prasidėjusį migrenos priepuolį;
- *profilaktinis epizodinio ir lėtinio klasterinio suaugusiųjų galvos skausmo gydymas.*
Pacientai gali pradėti vartoti metisergidą, jeigu gydymas bent dviejų klasių vaistais buvo neveiksmingas. Kad gydymą būtų galima pripažinti neveiksmingu, jis turi būti tęsiamas ne mažiau kaip 2 mėnesius.

Tokių išvadų laikomasi tik įgyvendinus įspėjimus, kitus preparato informacinių dokumentų pakeitimus ir papildomas rizikos mažinimo priemones, dėl kurių buvo sutarta.

Dėl indikacijos „*karcinoidinio sindromo sukeliama viduriavimo gydymas*“, CHMP priėjo prie išvados, kad šiuo atveju metisergido naudos ir rizikos santykis yra neigiamas, nes fibrozės rizika yra aiškiai įrodyta, o naudą patvirtinančių duomenų nėra.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvaistė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metisergido;
- komitetas peržiūrėjo visus turimus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metisergido, veiksmingumą ir saugumą, visų pirma susijusius su fibrozinėmis reakcijų rizika;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į turimus duomenis (daugiausia susijusius su retroperitonine fibroze), priešastinė metisergido sąsaja su fibrozinėmis reakcijomis yra tikėtina. Tokie nepageidaujami reiškiniai gali būti sunkūs, o tam tikrais atvejais – negrįžtami ir pavojingi gyvybei;
- komitetas atkreipė dėmesį, kad duomenų, patvirtinančių metisergido veiksmingumą gydant karcinoidinio sindromo sukeltą viduriavimą, nėra, todėl esant šiai indikacijai, šio vaisto galima naudoti pacientams yra mažesnė už nustatytą riziką;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad yra duomenų, kurie patvirtina, kad taikant profilaktinį sunkios ir sekinančios migrenos gydymą ir gydant klasterinį galvos skausmą, kurio atveju terapinių alternatyvų yra nedaug, metisergido veiksmingumas yra kliniškai reikšmingas. Be to, siekiant sumažinti fibrozės riziką iki minimumo, galima nustatyti rizikos mažinimo priemones.
- Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra metisergido, naudoti ir rizikos santykis:
 - yra teigiamas, kai taikomas profilaktinis sunkios suaugusiųjų migreninės būklės (su aura ar be jos), kuri sukelia funkcinę negalią, gydymas.
Metisergidą galima vartoti tik jei pakankamai ilgą laiką (ne mažiau kaip 4 mėnesius) taikytas gydymas didžiausia toleruojama kitų standartinių vaistų doze buvo neveiksmingas. Stiprus pirmos eilės vaisto netoleravimas arba esama kontraindikacija vertinama kaip neveiksmingas gydymas.
Metisergidas yra neveiksmingas gydant jau prasidėjusį migrenos priepuolį.
Tokios išvados laikomasi, jeigu yra įgyvendintos rekomenduojamos rizikos mažinimo priemonės;
 - yra teigiamas, kai taikomas profilaktinis epizodinio ir lėtinio klasterinio suaugusiųjų galvos skausmo gydymas.
Pacientai gali pradėti vartoti metisergidą, jeigu gydymas bent dviejų klasių vaistais buvo neveiksmingas. Kad gydymą būtų galima pripažinti neveiksmingu, jis turi būti tęsiamas ne mažiau kaip 2 mėnesius.
Tokios išvados laikomasi, jeigu yra įgyvendintos rekomenduojamos rizikos mažinimo priemonės;
 - nėra teigiamas, kai juo gydomas karcinoidinio sindromo sukeltas viduriavimas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CHMP rekomenduoja keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metisergido, rinkodaros leidimo sąlygas.