

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām

Zinātniskie secinājumi

Metisergīdu saturošo zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Metisergīds ir melno rudzu graudu alkaloīds, kas klīniskajā praksē pirmo reizi aprakstīts 1959. gadā. Metisergīds ar dažādu afinitāti saistās ar vairākiem serotonīnerģiskajiem receptoriem (5-HT receptoriem). Jo īpaši tas saistās ar 5-HT_{2B} receptoru un ir šī receptora antagonists. Ir vairāki farmakoloģiskās iedarbības veidi, kā metisergīds varētu būt efektīvs migrēnas novēršanā, piemēram, daži dati atbalsta 5-HT_{2B} receptoru antagonisma lomu migrēnas profilaksē.

Pašlaik metisergīds ir indicēts migrēnas galvassāpju profilaksei, kūlīšveida galvassāpēm un arī karcinoīda sindroma izraisītas caurejas ārstēšanai (konkrēts indikāciju formulējums var mainīties atkarībā no zālēm).

Metisergīdu saturošas zāles pašlaik ir reģistrētas šādās ES valstīs: Beļģijā, Francijā, Nīderlandē un Apvienotajā Karalistē.

Pēc farmakovigilances pārskatīšanas valsts līmenī 2011. gadā, Francija ziņoja par nopietniem sirds vārstuļu fibrozes, pulmonālas, pleirālas un retroperitoneālas fibrozes gadījumiem saistībā ar metisergīdu saturošām zālēm. Pamatojoties uz šiem datiem, Francija uzskatīja, ka ir jāpārskata ieguvumu un riska attiecība metisergīdu saturošām zālēm un saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu ierosināja pārskatīšanu.

Iedarbīgums

CHMP pārskatīja pieejamo datu kopumu par metisergīda drošumu un iedarbīgumu. Indikācijai "migrēnas profilakse" tika iesniegti dati no nejaušinātiem, dubultakliem, placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem^{1,2,3,4}. Šo pētījumu rezultāti liecināja par metisergīda iedarbīgumu migrēnas profilaksē salīdzinājumā ar placebo. Papildus tika iesniegti turpmākie pētījumi, kas salīdzināja metisergīdu ar placebo vai salīdzinājuma zālēm, no kuriem daži pētījumi šai indikācijai arī sniedza datus par metisergīda iedarbīgumu salīdzinājumā ar placebo^{5,6,7}.

CHMP uzsvēra, ka šie rezultāti jāņem vērā piesardzīgi, jo šie pētījumi ir veci un lielākā daļa nav veikti ar pašreizējo jaunāko metodoloģiju⁸.

CHMP arī atzīmēja, ka metisergīds ir iekļauts Eiropas Neirologu Federācijas asociācijas (EFNS; 2009)⁹ jaunākajās migrēnas profilaktiskās ārstēšanas rekomendācijās kā trešās izvēles zāles migrēnas profilaksei, tikai īslaicīgai lietošanai, un jaunākajās 2013. gada Francijas rekomendācijās kā B vai C kategorijas (iespējami iedarbīgas) zāles migrēnas profilaksei¹⁰.

Ņemot vērā visus pieejamos datus, CHMP uzskata, ka ir daži pierādījumi par klīniski nozīmīgu metisergīda iedarbīgumu smagas migrēnas ar funkciju traucējumiem profilaktiskajā ārstēšanā.

Attiecībā uz indikāciju "kūlīšveida galvassāpes" pieteikuma iesniedzējs atsaucās uz pārskatu¹¹ kas ieteica metisergīda iedarbīgumu galvassāpju profilaksē, jo īpaši epizodisku kūlīšveida galvassāpju

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.

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

gadījumā, kas pamatojās uz pētījumu¹², kurā 69 % kūlīšveida vai grupālo galvassāpju pacientu ziņoja par labiem vai izciliem rezultātiem. Divi pētījumi, viens novērošanas pētījums un viens prospektīvs pētījums, ziņoja par mazāk pārliecinošiem pierādījumiem¹³, kur apmēram 26 % pacientu bija apmierinoši, labi vai izcili rezultāti. Nesenākā pārskatā¹⁴ metiserģīds un verapamils tika minēts kā visnoderīgākā ārstēšana epizodisku kūlīšveida galvassāpju gadījumā. *CHMP* norādīja, ka klīnisko pētījumu pierādījumi par metiserģīda iedarbīgumu profilaktiskā kūlīšveida galvassāpju ārstēšanā ir mazāk stabili, salīdzinot ar pierādījumiem par migrēnas profilaktisko ārstēšanu, un ka lielākai daļai pētījumu ir vairāki ierobežojumi. *CHMP* atzīmēja arī, ka metiserģīds ir iekļauts kā otrās izvēles medikaments jaunākajās *EFNS* (2006)¹⁵ rekomendācijās par kūlīšveida galvassāpju profilaktisko ārstēšanu, un tas arī ir iekļauts nesen publicēto vadlīniju sarakstā^{16,17,18} par kūlīšveida galvassāpju profilaktisko ārstēšanu. Turklāt *CHMP* atzīmēja, ka eksperti rekomendē metiserģīdu kā rezerves glābšanas medikamentu pacientiem, kuriem pārējā terapija bijusi neveiksmīga

Netika iesniegti nekādi dati, kas atbalstītu metiserģīda iedarbīgumu "karcinoīda sindroma izraisītas caurejas ārstēšanā", un tāpēc uzskatīja, ka nav pierādīts iedarbīgums šai indikācijai. Šajā saistībā *CHMP* ņēma vērā to, ka viens no tās reģistrācijas apliecības īpašniekiem, kur šī indikācija zālēm ir apstiprināta, informēja *CHMP* par nodomu brīvprātīgi atsaukt indikāciju "karcinoīda sindroma izraisītas caurejas ārstēšana".

CHMP ņēma vērā padomu, ko sniedza zinātniskā konsultatīvā grupa (*SAG; Scientific Advisory Group*), kas tika sasaukta 2013. gada septembrī un kuras laikā eksperti, pamatojoties uz klīnisko pieredzi, apsprieda, vai ir iespējams definēt populāciju, kurai ir terapeitiska nepieciešamība lietot perorālās metiserģīdu saturošās zāles, tad, kad standarta terapija šīm indikācijām ir neefektīva. Pamatojoties uz klīnisko pieredzi par galvassāpēm, *SAG* eksperti uzskatīja, ka ir neliela populācijas daļa, kas cieš no migrēnas un kūlīšveida galvassāpēm, kurai varētu būt ieguvums no ārstēšanas ar metiserģīdu tad, kad iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga.

Turklāt *CHMP* ņēma vērā trešās puses viedokli, kas tika saņemts no pacientiem un veselības aprūpes profesionāļiem, kuri vērtēšanas laikā uzsvēra, ka ir svarīgi saglabāt šo zāļu pieejamību iedzīvotājiem, kas ir neliela daļa, bet kuriem ir neliela vai nav citas terapeitiskās alternatīvas šā stāvokļa ar funkciju traucējumiem ārstēšanā.

Drošums

Lai novērtētu metiserģīda drošumu, *CHMP* izskatīja literatūras datus un datus no drošības datu bāzēm, tostarp spontānos ziņojumus un literatūrā aprakstītos ziņojumus.

Sirds vārstuļu un pulmonārās fibrozes sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar metiserģīdu, bija līdzīgs tam, ko novēro kopējā populācijā^{19,20,21,22}. Tomēr šie rezultāti jāizskata

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.

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.

piesardzīgi, jo fibrozes noteikšanas metodes, ko lietoja šajos pētījumos, nebija pietiekami jutīgas, īpaši, sirds vārstuļu fibrozes noteikšanai. Reālais sastopamības biežums varētu tikt nepietiekami novērtēts un iespējamais fibrozes risks varētu būt augstāks. Attiecībā uz retroperitoneālās fibrozes risku, ir pierādījumi par paaugstinātu risku pacientiem, kuri ārstēti ar metisergīdu (200 pret 1,3 uz 100 000 pacientiem)^{23,24}.

Esošie dati šķietami pierāda, ka fibrozes attīstība nav saistīta ar pacientu vecumu. Turklāt fibrozes attīstība, iespējams, korelē ar ārstēšanas ilgumu, jo vairāk pacientiem fibrotiskās reakcijas attīstījās pēc ilgstošas terapijas (vismaz viena gada). Tomēr tika ziņoti arī fibrozes gadījumi, kur ārstēšanas ilgums bija līdz sešiem mēnešiem, tādējādi nevar izslēgt fibrozes rašanos, lietojot īslaicīgu terapiju. Lielākā daļa pacientu (92,4 %), kuriem attīstījās fibroze, saņēma pašlaik rekomendēto metisergīda dienas devu (≤ 6 mg/dienā).

Ņemot vērā ziņotos fibrozes gadījumus un iespējamus neziņotos gadījumus, nevar izslēgt fibrotisko reakciju risku lietojot metisergīdu. *CHMP* ņēma vērā, ka fibroze var būt dzīvībai bīstams notikums un ka dažas no ziņotajām retroperitoneālās fibrozes reakcijām, bija ļoti smagas (urīnvada fibroze, abpusēja urīnvadu stentēšana, abpusēja nefrostomija u. c.).

CHMP atzīmēja, ka fibrozes veidošanās pamatmehānisms, iespējams, ir labi pamatots un sakrīt ar zināmu saistību starp metisergīda lietošanu un fibrozi, kas tikusi ziņota saistībā ar sirds vārstuļu slimību, sākot no 20. gadsimta 60. gadu vidus. Tā kā uzskata, ka fibrotiskās reakcijas ir saistītas ar pastāvīgu 5-HT_{2b} receptora agonistu aktivāciju, ilgstoša ārstēšana ar metisergīdu pakļauj pacientus iespējamai aužu fibrozei tā galvenā aktivā metabolīta metilergometrīna dēļ. Tāpēc nevar izslēgt iespējamo cēlonisko sakarību starp fibrotiskām reakcijām un metisergīda lietošanu.

CHMP ņēma vērā *SAG* viedokli, kas ieteica dažus pasākumus, kas, nozīmējot metisergīdu, jāveic, lai samazinātu fibrotisko reakciju rašanās risku. Tie iekļāva ierobežotu ārstēšanas ilgumu, optimālu ārstēšanas devu, speciālistu uzraudzību un informācijas sniegšanu ārstējošajiem ārstiem un pacientu organizācijām. *SAG* arī uzskatīja, ka pacienti būtu jāizmeklē pirms nozīmē ārstēšanu un katrus sešus mēnešus ārstēšanas laikā (ehokardiogrāfija, vēdera dobuma magnētiskā rezonanse (*MRI*), plaušu funkcionālie testi), lai spētu atklāt fibrozi pirms smagas un iespējami neatgriezeniskas fibrozes reakcijas rašanās.

Kopumā *CHMP* uzskatīja, ka metisergīds, iespējams, sniedz ieguvumu nelielai populācijas daļai – pacientiem ar migrēnas un kūlīšveida galvassāpēm. Tomēr, ņemot vērā sastopamo fibrozes risku, būtu jāievieš attiecīgi riska mazināšanas pasākumi. Indikācija būtu jāierobežo, izvēloties tikai pacientus, kuriem ir funkcionālie traucējumi un kuriem iepriekšējā terapija bijusi neveiksmīga. *CHMP* rekomendē arī, ka ārstēšana ar metisergīdu būtu jāveic tikai ārstiem, kas specializējušies un kuriem ir pieredze migrēnas un kūlīšveida galvassāpju ārstēšanā. Brīdinājumi par fibrozes risku būtu jāiekļauj informācijā par zālēm, un sakarā ar fibrozes attīstības risku, kopā ar pasākumiem pacientu uzraudzībai attiecībā uz fibrozi, šie brīdinājumi būtu arī jālieto komunikācijā ar ārstiem, izmantojot izglītojošos materiālus.

Ieguvumu un riska attiecība

Izskatot visus reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstiski iesniegtos datus, *CHMP* nolēma, ka metisergīda ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga šādiem stāvokļiem:

- *smagas grūti kontrolējamas migrēnas (ar auru vai bez tās) ar funkcionāliem traucējumiem profilaktiska ārstēšana pieaugušajiem.*

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.

Metisergīds var tikt lietots tikai pēc neveiksmīgas ārstēšanas ar citām standarta terapijas zālēm atbilstošu ārstēšanas laiku (vismaz 4 mēneši) un maksimāli pieļaujamo devu. Smaga pirmās līnijas zāļu nepanesība vai kontrindikācijas tiek uzskatīta par neveiksmīgu ārstēšanu. Metisergīds nav efektīvs jau esošas migrēnas lēkmes ārstēšanai;

- epizodisku un hronisku kūlīšveida galvassāpju profilaktiska ārstēšana pieaugušajiem. Pacienti ir jāveic ārstēšana ar divām zāļu grupām, un tikai tad, kad šī ārstēšana ir nesekmīga, var tikt nozīmēts metisergīds. Minimālais ārstēšanas ilgums, pirms pieņemt lēmumu par neveiksmīgu ārstēšanu, ir divi mēneši.

Tas attiecas uz apstiprinātajiem brīdinājumiem, citām izmaiņām zāļu informācijā un papildu riska mazināšanas pasākumiem.

Attiecībā uz indikāciju "karcinoīda sindroma izraisītas caurejas ārstēšana" CHMP nolēma, ka ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, jo ir skaidri pierādīts fibrozes risks, bet nav pierādījumu par ieguvumiem.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- CHMP ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru attiecībā uz metiserģīdu saturošām zālēm;
- Komiteja pārbaudīja visus pieejamos datus par metiserģīdu saturošo zāļu iedarbīgumu un drošumu, īpaši, attiecībā uz fibrotisko reakciju risku;
- Komiteja uzskatīja, ka pamatojoties uz pieejamajiem datiem (galvenokārt attiecināmiem uz retroperitoneālu fibrozi) ir iespējama cēloniska saistība starp metiserģīdu un fibrotiskām reakcijām. Šādas nevēlamas blakusparādības var būt nopietnas un dažos gadījumos neatgriezeniskas un, iespējams, letālas;
- Komiteja ņēma vērā, ka nav pierādījumu par metiserģīda iedarbīgumu karcinoīda sindroma izraisītas caurejas ārstēšanā, un tāpēc pacientiem ar šo indikāciju identificētais risks pārsniedz iespējamo ieguvumu;
- Komiteja uzskatīja, ka ir daži pierādījumi par klīniski nozīmīgu metiserģīda iedarbīgumu smagas migrēnas ar funkciju traucējumiem un kūlīšveida galvassāpju profilaktiskai ārstēšanai pacientiem, kuriem terapeitiskā alternatīva ir ierobežota. Turklāt ir jāīsteno riska mazināšanas pasākumi, lai samazinātu fibrozes risku.
- tāpēc CHMP uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība metiserģīdu saturošām zālēm:
 - ir labvēlīga *smagas grūti kontrolējamas migrēnas (ar auru vai bez tās) ar funkcionāliem traucējumiem profilaktiskā ārstēšanā pieaugušajiem.* Metiserģīds var tikt lietots tikai pēc nesekmīgas ārstēšanas ar citām standarta terapijas zālēm atbilstošu ārstēšanas laiku (vismaz 4 mēneši) un maksimāli pieļaujamo devu. Smaga pirmās līnijas zāļu nepanesība vai kontraindikācijas tiek uzskatīta par neveiksmīgu ārstēšanu. Metiserģīds nav efektīvs jau esošas migrēnas lēkmes ārstēšanai. Tiek paredzēts, ka tiek īstenoti ieteiktie riska mazināšanas pasākumi;
 - ir labvēlīga *epizodisku un hronisku kūlīšveida galvassāpju profilaktiskā ārstēšanā pieaugušajiem. Pacienti ir jāveic ārstēšana ar divām zāļu grupām, un tikai tad, kad šī ārstēšana ir neveiksmīga, var tikt nozīmēts metiserģīds. Minimālais ārstēšanas ilgums, pirms pieņemt lēmumu par neveiksmīgu ārstēšanu, ir divi mēneši.* Tiek paredzēts, ka tiek īstenoti ieteiktie riska mazināšanas pasākumi;
 - nav labvēlīga *karcinoīda sindroma izraisītas caurejas ārstēšanā.*

Tāpēc, saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu, CHMP rekomendē reģistrācijas apliecību darbības nosacījumu izmaiņas metiserģīdu saturošām zālēm, kas minētas I. pielikumā.