

Anexa II

Concluzii științifice și motivele modificării termenilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin metisergidă (vezi Anexa I)

Metisergida este un alcaloid de ergot care a fost descris pentru prima oară în cadrul practicii clinice în anul 1959. Metisergida se leagă cu o afinitate variabilă de unii receptori serotoninergici (receptori 5-HT). Aceasta se leagă în special de receptorul 5-HT_{2B} și este un antagonist al lui. Există o serie de căi farmacologice prin care metisergida poate fi eficace în prevenirea migrenei, de exemplu unele date susțin rolul antagonizării receptorului 5-HT_{2B} în profilaxia migrenei.

În prezent, metisergida este indicată pentru profilaxia migrenei, a cefaleei de tip cluster, precum și pentru tratamentul diareei cauzate de boli cu tumori carcinoide (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul).

Produsele care conțin metisergidă sunt autorizate în prezent în următoarele țări din Uniunea Europeană (UE): Belgia, Franța, Țările de Jos și Regatul Unit.

În cadrul unei evaluări naționale de farmacovigilență desfășurate în Franța în 2011, au fost raportate cazuri grave de valvulopatie, de fibroză pulmonară, pleurală și retroperitoneală asociate cu medicamentele care conțin metisergidă. Pe baza acestor informații, Franța a considerat că trebuie evaluat raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metisergidă și a declanșat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE.

Eficacitate

CHMP a analizat totalitatea datelor disponibile privind siguranța și eficacitatea metisergidei. Pentru indicația „profilaxia migrenei”, au fost prezentate datele obținute din studii randomizate, dublu-orb, controlate prin placebo^{1,2,3,4}. Rezultatele acestor studii sugerează eficacitatea metisergidei în comparație cu placebo în profilaxia migrenei. În plus, au fost prezentate și studii suplimentare care au comparat metisergida cu placebo sau comparatori, unele dintre ele demonstrând, de asemenea, eficacitatea metisergidei în comparație cu placebo în această indicație^{5,6,7}. CHMP a subliniat faptul că aceste rezultate trebuie analizate cu precauție, deoarece aceste studii sunt vechi și nu au fost efectuate, în general, prin aplicarea metodologiei actualizate din prezent⁸.

De asemenea, CHMP a observat că metisergida este inclusă în cele mai recente recomandări pentru tratamentele de prevenire a migrenei indicate de Federația Europeană a Societăților de Neurologie (European Federation of Neurological Societies – EFNS; 2009⁹) ca medicament care reprezintă a treia opțiune de tratament pentru profilaxia migrenei, cu administrare numai pe termen scurt, precum și în cele mai recente recomandări din Franța din 2013, ca Nivel B sau C (eficacitate probabilă) pentru profilaxia migrenei¹⁰.

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.

Având în vedere totalitatea datelor disponibile, CHMP consideră că există unele dovezi de eficacitate semnificativă a metisergidei din punct de vedere clinic în tratamentul profilactic al migrenei severe și debilitante.

În ceea ce privește indicația „cefalee de tip cluster”, solicitantul a făcut trimiteri la o analiză¹¹ care sugera eficacitatea utilizării profilactice a metisergidei, în special pentru forma episodică a cefaleei de tip cluster, și la un studiu¹² în care 69 % din pacienții cu cefalee de tip cluster au raportat rezultate bune până la excelente. Două studii, unul observațional și unul prospectiv, au raportat dovezi¹³ mai puțin convingătoare, care au indicat că aproximativ 26 % din pacienți au avut rezultate satisfăcătoare, bune sau excelente. În cadrul unei evaluări¹⁴ mai recente, metisergida și verapamilul au fost menționate ca fiind medicamentele cele mai utile pentru tratamentul formei episodice a cefaleei de tip cluster. CHMP a observat că dovezile din studiile clinice pentru eficacitatea metisergidei ca tratament profilactic pentru cefaleea de tip cluster sunt mai puțin clare în comparație cu dovezile pentru profilaxia migrenei și că majoritatea studiilor prezintă o serie de limitări.

CHMP a observat în continuare că metisergida este inclusă ca a doua opțiune de tratament în cele mai recente recomandări ale EFNS (2006)¹⁵ cu privire la tratamentele de prevenire a cefaleei de tip cluster și este inclusă, de asemenea, în lista din ghidurile publicate recent^{16,17,18} care indică terapii preventive pentru cefaleea de tip cluster. În plus, CHMP a observat că metisergida este recomandată de experți ca tratament de urgență, fiind rezervată pentru pacienții la care alte tratamente nu au dat rezultate.

Nu au fost prezentate date care să susțină eficacitatea metisergidei în „*tratatamentul diareei cauzate de o boală cu tumori carcinoide*” și, prin urmare, se consideră că eficacitatea în această indicație nu a fost demonstrată. În această privință, CHMP a luat notă de faptul că unul dintre deținătorii autorizației de punere pe piață a produselor pentru care este aprobată această indicație a informat CHMP cu privire la intenția sa de a retrage în mod voluntar indicația „*diaree cauzată de sindromul carcinoid*”.

CHMP a confirmat recomandările grupului științific consultativ (GSC) care a fost convocat în septembrie 2013, în cadrul căruia experții au discutat, pe baza experienței lor clinice, dacă se poate defini o populație pentru care există o necesitate terapeutică de administrare pe cale orală a medicamentelor care conțin metisergidă atunci când tratamentul standard pentru aceste indicații nu a fost eficace. Pe baza experienței clinice a experților în tratamentul cefaleei, GSC a considerat că există un procentaj mic din populația care suferă de migrenă și de cefalee de tip cluster care pare să prezinte beneficii în urma tratamentului cu metisergidă, atunci când tratamentele anterioare nu au dat rezultate.

CHMP a luat notă în continuare de intervențiile părților terțe primite pe parcursul evaluării de la pacienți și de la personalul medical, subliniind importanța de a menține acest produs disponibil pentru o populație care, chiar dacă este mică, are puține alternative terapeutice sau nu are nicio alternativă terapeutică pentru o afecțiune debilitantă.

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.

Siguranță

Pentru a evalua siguranța metisergidei, CHMP a analizat datele din literatura de specialitate și baza de date de siguranță, inclusiv rapoartele spontane și din literatura de specialitate.

S-a demonstrat că ratele de incidență a fibrozei valvulare și pulmonare la pacienții tratați cu metisergidă au fost similare celor observate la populația generală^{19,20,21,22}. Cu toate acestea, aceste rezultate trebuie abordate cu precauție, deoarece metodele de detecție a fibrozei utilizate în aceste studii nu sunt suficient de sensibile, mai ales în ceea ce privește fibroza valvulară. Rata reală de incidență ar putea fi subestimată și riscul de fibroză este probabil mai mare. În ceea ce privește riscul de fibroză retroperitoneală, există dovezi de risc crescut la pacienții tratați cu metisergidă (200 față de 1,3 per 100 000 pacienți)^{23,24}.

Datele existente par să indice că dezvoltarea fibrozei nu are legătură cu vârsta pacienților. În plus, evoluția fibrozei pare să fie corelată cu durata tratamentului, deoarece majoritatea pacienților au manifestat reacții fibrotice în urma terapiei pe termen lung (de cel puțin un an). Au fost raportate însă cazuri de reacții fibrotice și după o durată de tratament de până la șase luni, astfel că apariția fibrozei în urma unui tratament pe termen scurt nu poate fi exclusă. Majoritatea pacienților (92,4 %) care au dezvoltat fibroză au primit zilnic doze de metisergidă administrate la limita recomandată în prezent (≤ 6 mg/zi).

Ținând cont de numărul de cazuri de fibroză raportate și de cazurile probabil nedeclarate, riscul de reacții fibrotice asociate cu metisergida nu poate fi exclus. CHMP a menționat că fibroza poate fi o afecțiune care pune viața în pericol și unele reacții fibrotice retroperitoneale raportate sunt foarte grave (fibroză ureterală, stent ureteral bilateral, nefrostomie bilaterală etc.).

CHMP a consemnat că baza mecanicistă a fibrozei pare să fie solidă și corespunde cu asocierea cunoscută dintre utilizarea metisergidei și fibroză, care a fost raportată cu privire la boala valvulară cardiacă începând cu mijlocul anilor '60. Întrucât se crede că reacțiile fibrotice sunt asociate cu activarea agonistă persistentă a receptorului 5-HT_{2B}, tratamentul de lungă durată cu metisergidă va expune pacienții la un risc potențial de fibroză tisulară mediată prin intermediul metabolitului său principal, metilergometrina. Prin urmare, potențiala asociere cauzală dintre reacțiile fibrotice și metisergidă nu poate fi exclusă.

CHMP a analizat punctul de vedere al GSC, care a recomandat luarea unor măsuri în scopul reducerii la minimum a riscului de reacții fibrotice atunci când este prescrisă metisergida. Acestea au inclus durata limitată de tratament, administrarea dozei optime de tratament, supravegherea de specialitate și prezentarea de informații pentru medicii care prescriu medicamentul și pentru organizațiile de pacienți. De asemenea, GSC a considerat că pacienții trebuie monitorizați în momentul inițial și la intervale de șase luni pe parcursul tratamentului [ecografie cardiacă, imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), teste ale funcției pulmonare] pentru a putea identifica toate cazurile de fibroză înaintea apariției reacțiilor grave și potențial ireversibile.

În general, CHMP a considerat că metisergida pare să prezinte beneficii la o populație restrânsă de pacienți din grupul de pacienți cu migrenă și cefalee de tip cluster. Cu toate acestea, având în vedere riscul demonstrat de fibroză, trebuie aplicate măsuri adecvate de reducere la minimum a riscurilor.

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.

Indicația trebuie restrânsă la pacienții cu handicap funcțional care nu răspund la alte tratamente. De asemenea, CHMP a recomandat ca tratamentul cu metisergidă să fie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în tratamentul migrenei și al cefaleei de tip cluster. Atenționările privind riscul de fibroză trebuie incluse în informațiile referitoare la produs, împreună cu măsurile de monitorizare a pacienților în cazul dezvoltării fibrozei, iar acestea trebuie comunicate și medicilor prescriptori și pacienților prin intermediul materialelor educaționale.

Raport beneficiu-risc

În urma examinării tuturor datelor prezentate în scris de către deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP), CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al metisergidei este favorabil pentru:

- *tratamentul profilactic al migrenei severe greu tratabile (cu sau fără aură) la adulți cu handicap funcțional.*
Metisergida se va utiliza numai în urma unui tratament cu alte clase standard de medicamente care nu a dat rezultate, după o durată de tratament suficientă (cel puțin 4 luni) la doza maximă tolerată. Cazurile grave de intoleranță sau contraindicațiile de administrare a unui medicament utilizat într-un tratament de primă linie sunt considerate eșec terapeutic. Metisergida nu este eficientă în tratamentul atacurilor de migrenă care sunt deja instalate.
- *tratamentul profilactic al cefaleei de tip cluster episodice și cronice la adulți.*
Înainte de inițierea tratamentului cu metisergidă, pacienții trebuie să fi urmat o terapie anterioară la care nu au răspuns, în care au utilizat cel puțin 2 clase de medicamente. Durata minimă de tratament înainte de a concluziona asupra eșecului tratamentului este de 2 luni.

Aceste concluzii sunt valabile sub rezerva atenționărilor convenite, a altor modificări ale informațiilor referitoare la produs și a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

Referitor la indicația „*tratamentul diareei cauzate de boli cu tumori carcinoide*”, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc este negativ deoarece există un risc de fibroză demonstrat în mod clar, însă nu există dovezi ale beneficiului.

Motivele modificării termenilor autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- CHMP a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin metisergidă.
- Comitetul a analizat toate datele disponibile privind eficacitatea și siguranța medicamentelor care conțin metisergidă, în special în ceea ce privește riscul de reacții fibrotice.
- Pe baza datelor disponibile (în principal referitoare la fibroza retroperitoneală), Comitetul a considerat că există probabil o legătură causală între metisergidă și reacțiile fibrotice. Astfel de reacții adverse pot fi grave și, în unele cazuri, ireversibile și potențial fatale.
- Comitetul a observat că nu există nicio dovadă de eficacitate a metisergidei în tratamentul diareii cauzate de boli cu tumori carcinoide și, prin urmare, riscul identificat este mai mare decât potențialul beneficiu pentru pacienți în această indicație.
- Comitetul a considerat că există unele dovezi de eficacitate semnificativă din punct de vedere clinic a metisergidei în tratamentul profilactic al migrenei severe, debilitante și al cefaleei de tip cluster pentru care alternativele terapeutice sunt limitate. În plus, pot fi instituite măsuri de reducere la minimum a riscurilor pentru a minimaliza riscul de fibroză.
- Prin urmare, CHMP și-a exprimat părerea potrivit căreia raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metisergidă:
 - este favorabil pentru *tratamentul profilactic al migrenei severe greu tratabile (cu sau fără aură) la adulți cu handicap funcțional*.
Metisergida se va utiliza numai în urma unui tratament cu alte clase standard de medicamente care nu a dat rezultate, după o durată de tratament suficientă (cel puțin 4 luni) la doza maximă tolerată. Cazurile grave de intoleranță sau contraindicațiile de administrare a unui medicament utilizat într-un tratament de primă linie sunt considerate eșec terapeutic. Metisergida nu este eficientă în tratamentul atacurilor de migrenă care sunt deja instalate.
Această condiție este aplicabilă în cazul în care sunt instituite măsurile recomandate de reducere la minimum a riscurilor;
 - este favorabil pentru *tratamentul profilactic al cefaleei de tip cluster episodice și cronice la adulți*.
Înainte de inițierea tratamentului cu metisergidă, pacienții trebuie să fi urmat o terapie la care nu au răspuns, în care au utilizat cel puțin 2 clase de medicamente. Durata minimă de tratament înainte de a concluziona asupra eșecului tratamentului este de 2 luni.
Această condiție este aplicabilă în cazul în care sunt instituite măsurile recomandate de reducere la minimum a riscurilor;
 - nu este favorabil pentru *tratamentul diareii cauzate de boli cu tumori carcinoide*.

Prin urmare, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin metisergidă menționate în Anexa I.