

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítás indoklása**

Tudományos következtetések

A metiszergid tartalmú gyógyszerek tudományos értékelésének (lásd I. melléklet) általános összefoglalása

A metiszergid egy ergot alkaloida, amelyet először 1959-ben írtak le a klinikai gyakorlatban. A metiszergid változó affinitással kötődik számos szerotoninerg receptorhoz (5-HT receptorokhoz). Különösen az 5HT_{2B} receptorhoz kötődik, és annak antagonistája. A metiszergid számos farmakológiai úton hatékony lehet a migrén megelőzésében, például néhány adat az 5-HT_{2B} receptor antagonizmus szerepét támasztja alá a migrén profilaxisában.

A metiszergid jelenleg a migrénes fejfájás és a klaszter (*cluster*) fejfájás profilaxisára, valamint a karcinoid szindróma által kiváltott hasmenés kezelésére javallott (a javallatok pontos szövegezése az egyes készítmények esetén eltérhet).

A metiszergid tartalmú készítményeket jelenleg a következő uniós országokban engedélyezettek: Belgium, Franciaország, Hollandia és az Egyesült Királyság.

2011-ben egy francia nemzeti farmakovigilanciái felülvizsgálat billentyűelváltozás, pulmonális, pleurális és retroperitoneális fibrózis súlyos eseteiről számolt be a metiszergid tartalmú készítményekkel összefüggésben. Ez alapján Franciaország úgy vélte, hogy felül kell vizsgálni a metiszergid tartalmú készítmények előny-kockázat profilját, és a bizottság elé utalást kezdeményezett a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján.

Hatásosság

A CHMP megvizsgálta az összes rendelkezésre álló adatot a metiszergid biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatban.

A „*migrén profilaxisa*” javallat vonatkozásában randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatokból származó adatokat nyújtottak be^{1,2,3,4}. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei placebóval összehasonlítva a metiszergid hatékonyságára utaltak a migrén profilaxisában. Továbbá bemutattak egyéb vizsgálatokat is, amelyekben a metiszergidet placebóval vagy komparátorral hasonlították össze, ezek közül néhány ebben a javallatban a metiszergid hatékonyságát igazolta a placebóhoz képest^{5,6,7}. A CHMP hangsúlyozta, hogy ezeket az eredményeket óvatosan kell kezelni, mivel ezek a vizsgálatok régiek, és általában nem a jelenlegi, korszerű módszertannal végezték azokat⁸.

A CHMP azt is megállapította, hogy a metiszergid szerepel a migrén preventív kezelésére vonatkozóan a *European Federation of Neurological Societies* legújabb ajánlásaiban (EFNS; 2009)⁹ mint harmadik vonalbeli gyógyszer a migrén profilaxisában, kizárólag rövid távú alkalmazásra, valamint a legújabb, 2013. évi francia ajánlásokban, B vagy C fokozatúként (valószínűleg hatékony) a migrén profilaxisában¹⁰.

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.

A rendelkezésre álló adatok összességét tekintve a CHMP azon a véleményen van, hogy néhány bizonyíték alátámasztja a metiszergid klinikailag szignifikáns hatékonyságát a súlyos és korlátozó migrén profilaktikus kezelésében.

Ami a „*klaszter fejfájás*” javallatát illeti, a kérelmező hivatkozott egy felülvizsgálatra¹¹, amely a metiszergid profilaktikus hatékonyságára utalt, különösen a klaszter fejfájás epizodikus formájánál, valamint egy olyan vizsgálatra¹², amelyben a klaszter fejfájásban szenvedő betegek 69%-a jó vagy kiváló eredményekről számolt be. Két vizsgálatban, egy megfigyeléses és egy prospektív vizsgálatban kevésbé meggyőző eredményekről tettek jelentést¹³, ezekben a betegek körülbelül 26%-a kielégítő, jó vagy kiváló kimenetelt mutatott. Egy még frisebb vizsgálatban¹⁴ a metiszergidre és a verapamilra a klaszter fejfájás epizodikus formájának leghasznosabb kezelési módjaként utaltak.

A CHMP úgy vélte, hogy a klaszter fejfájás profilaktikus kezelésében a metiszergid hatékonyságára vonatkozó klinikai vizsgálati bizonyítékok kevésbé szilárdak a migrén profilaxisára vonatkozó bizonyítékokkal összehasonlítva, és hogy a vizsgálatok többsége számos korláttal rendelkezett.

A CHMP megállapította továbbá, hogy a metiszergid második vonalbeli kezelésként szerepel a klaszter fejfájás preventív kezelésére vonatkozóan az EFNS által kiadott legújabb ajánlásokban (2006)¹⁵, és része a klaszter fejfájás preventív kezelését felsoroló, újabban publikált útmutatásoknak^{16,17,18} is. Ezenfelül a CHMP megállapította, hogy a szakértők mentő kezelésként ajánlják a metiszergidet, azon betegek részére fenntartva azt, akiknél az egyéb kezelések sikertelenek.

Nem nyújtottak be adatokat a metiszergid hatékonyságának alátámasztására a „*karcinoid szindróma által kiváltott hasmenés kezelésében*”, és ezért úgy vélték, hogy a hatékonyság ebben a javallatban nem nyert bizonyítást. E tekintetben a CHMP figyelembe vette azt a tényt, hogy az ebben a javallatban engedélyezett készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek egyik jogosultja arról a szándékáról tájékoztatta a CHMP-t, hogy önként visszavonja a „*karcinoid szindróma által kiváltott hasmenés*” javallatát.

A CHMP tudomásul vette a tudományos tanácsadó csoport tanácsát, amelyet 2013 szeptemberében hívtak össze, amikor is a szakértők a klinikai tapasztalataik alapján megvitatták, hogy meg lehet-e határozni egy olyan csoportot, amely esetében terápiás szükség van a szájon át adható metiszergid tartalmú készítményekre, ha az ilyen javallatokra adott standard kezelés sikertelen lenne. A fejfájás szakértők klinikai tapasztalatai alapján a tudományos tanácsadó csoport úgy vélte, hogy a migrénben és klaszter fejfájásban szenvedő populációk kis része számára látszólag előnyös lehet a metiszergid kezelés, ha a korábbi kezelések sikertelennek bizonyultak.

A CHMP továbbá figyelembe vette a harmadik fél általi beavatkozást, amelyet a betegektől és egészségügyi szakemberektől kapott az értékelés folyamán, akik e készítmény elérhetősége fenntartásának fontosságát hangsúlyozták egy olyan populáció számára, amely bár kicsi, azonban kevés vagy semmilyen más alternatívával nem rendelkezik egy korlátozó állapot kapcsán.

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.

Biztonságosság

A metiszergid biztonságosságának értékelése érdekében a CHMP megvizsgálta a szakirodalomból és a biztonságossági adatbázisból származó adatokat, köztük a spontán és szakirodalmi beszámolókat is.

A billentyű- és pulmonális fibrózis gyakorisága a metiszergiddel kezelt betegeknél hasonlónak bizonyult az általános populációban észlelhetőhöz^{19,20,21,22}. Ugyanakkor ezeket az eredményeket óvatosan kell értelmezni, mivel ezekben a vizsgálatokban a fibrózis felismerésére használt módszerek nem kellően érzékenyek, különösen a billentyű fibrózist illetően. A valós előfordulási gyakoriságot alulbecsülhették, és a fibrózis kockázata feltehetően magasabb. A retroperitoneális fibrózis kockázata vonatkozásában a bizonyítékok fokozott kockázatra utalnak a metiszergiddel kezelt betegeknél (200 illetve 1,3/100 000 beteg)^{23,24}.

Úgy tűnik, hogy a meglévő adatok azt igazolták, hogy a fibrózis kialakulása nincs összefüggésben a beteg életkorával. Továbbá a fibrózis kialakulása látszólag korrelál a kezelés időtartamával, mivel a betegek többségénél a fibrotikus elváltozások hosszú távú (legalább egy éves) kezelést követően alakultak ki. Beszámoltak ugyanakkor olyan esetekről, ahol a kezelés nem haladta meg a hat hónapot, ezért a fibrózis előfordulása nem zárható ki rövid távú kezelés esetén sem. A betegek többsége (92,4%), akiknél fibrózis alakult ki, a jelenleg javasolt (≤ 6 mg/nap) megfelelő napi adagban kapta a metiszergidet.

Figyelembe véve a jelentett fibrózisos esetek számát és a feltételezhetően elégtelen jelentést, nem zárható ki a metiszergiddel kapcsolatos fibrotikus reakciók. A CHMP úgy vélte, hogy a fibrózis életveszélyes szövődmény lehet, és a jelentett retroperitoneális fibrotikus reakciók közül néhány nagyon súlyos (húgyvezeték fibrózis, kétoldali húgyvezeték sztentelés, kétoldali nefrosztómia stb.) A CHMP úgy vélte, hogy a fibrózis mechanisztikus alapja láthatóan jól megalapozott, és beleillik a metiszergid alkalmazása és a fibrózis közötti, ismert összefüggésbe, amelyről a 1960-as évek közepe óta számoltak be a szívbillentyű-betegségek vonatkozásában. Mivel úgy hiszik, hogy a fibrotikus reakciók összefüggnek az 5-HT_{2B} receptor tartós agonista aktivációjával, a hosszú távú metiszergid kezelés a szöveti fibrózis veszélyének teszi ki a betegeket, amelyet az elsődleges aktív metabolitja, a metilergometrin mediál. Ezért a fibrotikus reakciók és a metiszergid között nem zárható ki a potenciális okozati kapcsolat.

A CHMP megvizsgálta a tudományos tanácsadó csoport álláspontját, amely néhány intézkedést javasolt a fibrotikus reakciók kockázatának csökkentésére a metiszergid felírása esetén. Ezek közé tartozott a kezelés korlátozott időtartama, az optimális terápiás dózis, a szakorvosi felügyelet és a tájékoztatás a felíró orvosok és a betegszervezetek részére. A tudományos tanácsadó csoport továbbá úgy vélte, hogy a betegeket a kezelés megkezdésekor és közben hathavonta ellenőrizni kell (szív ultrahang, hasi mágneses rezonancia vizsgálat [MRI], légzésfunkciós vizsgálat) annak érdekében, hogy azonosítsanak minden fibrózist, mielőtt súlyos és potenciálisan irreverzibilis reakciók alakulnának ki.

Összességében a CHMP úgy vélte, hogy a metiszergid előnyös lehet a migrénben és klaszter fejfájásban szenvedő betegek kis csoportjánál. Ugyanakkor a fibrózis igazolt kockázatára tekintettel megfelelő kockázat-minimalizáló intézkedéseket kell tenni. A javallatot azokra a funkcionálisan korlátozott betegekre kell korlátozni, akiknél az egyéb kezelések sikertelenek voltak. A CHMP azt is javasolta, hogy

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.

a metiszergid kezelést a migrén és a klaszter fejfájás kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és ellenőriznie. A terméktájékoztatót ki kell egészíteni a fibrózis kockázatára vonatkozó figyelmeztetésekkel, valamint a fibrózis kialakulása irányában a betegek ellenőrzését célzó intézkedésekkel, és ezekről oktató anyagok útján kell tájékoztatni a felíró orvosokat és a betegeket.

Előny-kockázat profil

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban benyújtott, átfogó adatok vizsgálatát követően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a metiszergid előny-kockázat profilja kedvező:

- *a funkcionális korlátozottsággal járó, súlyos, kezelhetetlen migrén (aurával vagy anélkül) profilaktikus kezelésében felnőtteknél.*
A metiszergid *kizárólag az egyéb standard gyógyszerosztályokkal megfelelő kezelési időtartamban (legalább 4 hónapig), a maximális tolerálható dózisban végzett kezelés sikertelenségét követően alkalmazható. Az elsődleges vonalbeli gyógyszerrel szembeni súlyos intolerancia vagy ellenjavallat sikertelen kezelésnek tekintendő.*
A metiszergid *nem hatékony a már fennálló migrénes roham kezelésében.*
- *az epizodikus és krónikus klaszter fejfájás profilaktikus kezelésében felnőtteknél.*
Legalább két gyógyszerosztály sikertelensége szükséges a metiszergid terápia megkezdése előtt. A sikertelenség megállapításához a kezelés minimális időtartama 2 hónap.

Ez a megállapodás szerinti figyelmeztetések, a terméktájékoztató egyéb módosításai és a kiegészítő kockázatkezelési intézkedések függvénye.

A „*karcinoid szindróma által kiváltott hasmenés kezelése javallat*” vonatkozásában a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az előny-kockázat profil negatív, mivel világosan igazolt a fibrózis kockázata, azonban nem bizonyított az előny.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta a metiszergid tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A bizottság áttekintette a metiszergid tartalmú gyógyszerek hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó összes rendelkezésre álló adatot, különösen a fibrotikus reakciók kapcsán.
- A bizottság úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján (főként a retroperitoneális fibrózissal kapcsolatosan) valószínű az okozati kapcsolat a metiszergid és a fibrotikus reakciók között. Ezek a mellékhatások súlyosak, és néhány esetben irreverzibilisek és potenciálisan halálosak lehetnek.
- A bizottság megállapította, hogy nem bizonyított a metiszergid hatékonysága a karcinoid szindróma által kiváltott hasmenés kezelésében, és ezért ebben a javallatban az azonosított kockázat felülmúlja a potenciális előnyöket.
- A bizottság úgy vélte, hogy néhány bizonyíték a metiszergid klinikailag szignifikáns hatékonyságát támasztja alá a súlyos, korlátozó migrén és klaszter fejfájás profilaktikus kezelésében, ahol a terápiás alternatívák korlátozottak. Továbbá kockázat-minimalizáló intézkedéseket lehet bevezetni a fibrózis kockázatának minimalizálására.
- Ezért a bizottság azon a véleményen volt, hogy a metiszergid tartalmú termékek előny-kockázat profilja:

- *Kedvező a funkcionális korlátozottsággal járó, súlyos, kezelhetetlen migrén (aurával vagy anélkül) profilaktikus kezelésében felnőtteknél.*

A metiszergid kizárólag az egyéb standard gyógyszerosztályokkal megfelelő kezelési időtartamban (legalább 4 hónapig), a maximális tolerálható dózisban végzett kezelés sikertelenségét követően alkalmazható. Az elsődleges vonalbeli gyógyszerrel szembeni súlyos intolerancia vagy ellenjavallat sikertelen kezelésnek tekintendő.

A metiszergid nem hatékony a már fennálló migrénes roham kezelésében.

Ennek feltétele a javasolt kockázat-minimalizáló intézkedések megvalósítása;

- *Kedvező az epizodikus és krónikus klaszter fejfájás profilaktikus kezelésében felnőtteknél. Legalább két gyógyszerosztály sikertelensége szükséges a metiszergid terápia megkezdése előtt. A sikertelenség megállapításához a kezelés minimális időtartama 2 hónap.*
- Ennek feltétele a javasolt kockázat-minimalizáló intézkedések megvalósítása;

- *Nem kedvező a karcinoid szindróma által kiváltott hasmenés kezelésében.*

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikkével összhangban a CHMP javasolja a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosítását az I. mellékletben felsorolt, metiszergid tartalmú gyógyszerek esetében.