

## **Anness II**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom methysergide (ara Anness I)

Methysergide huwa ergot alkaloid, li ġie deskritt għall-ewwel darba fil-prattika klinika fl-1959. Methysergide jeħel ma' diversi affinitajiet ma' firxa ta' riċetturi serotonerġiċi (riċetturi 5-HT). B'mod partikolari, huwa antagonist tar-riċettur 5HT<sub>2B</sub> u jeħel miegħu. Hemm numru ta' passaġġi farmakoloġiċi li permezz tagħhom methysergide jista' jkun effikaċi biex jipprevjeni l-emigranja, pereżempju xi dejta tappoġġja r-rwol tal-antagoniżmu tar-riċettur 5-HT<sub>2B</sub> fil-profilassi tal-emigranja.

Methysergide bħalissa huwa indikat fil-profilassi tal-emigranja, l-uġiġh ta' ras f'naħa waħda tar-ras u anki fil-kura tal-dijarea kkawżata minn mard karcinojdu (il-formulazzjoni speċifika tal-indikazzjoni tista' tvarja minn prodott għall-ieħor).

Il-prodotti li fihom methysergide bħalissa huma awtorizzati fil-pajjiżi tal-UE li ġejjin: il-Belġju, Franza, il-Pajjiżi l-Baxxi u r-Renju Unit.

Fl-2011, reviżjoni nazzjonali Franciża tal-farmakoviġilanza rrapportat każijiet serji ta' valvulopatija, fibrozi pulmonari, plewrali u retroperitoneali assoċjati ma' prodotti mediċinali li fihom methysergide. Abbażi ta' dan, Franza kkunsidrat li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom methysergide għandu jiġi rivedut u bdiet riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE.

### Effikaċja

Is-CHMP ikkunsidra d-dejta kollha disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' methysergide. Għall-indikazzjoni "*profilassi tal-emigranja*", ġiet sottomessa dejta minn studji magħżula b'mod każwali, double-blind u kkontrollati bi placebo.<sup>1,2,3,4</sup> Ir-riżultati ta' dawn l-istudji jindikaw l-effikaċja ta' methysergide meta mqabbel ma' placebo fil-profilassi tal-emigranja. Barra minn hekk, ġew ipprezentati wkoll aktar provi li jqabblu methysergide ma' placebo jew komparaturi, li xi wħud minnhom urew ukoll l-effikaċja ta' methysergide meta mqabbel ma' placebo f'din l-indikazzjoni<sup>5,6,7</sup>. Is-CHMP enfasizza li dawn ir-riżultati għandhom jitqiesu b'kawtela, peress li dawn l-istudji huma qodma u ġeneralment ma twettqux bil-metodoloġija aġġornata attwali.<sup>8</sup>

Is-CHMP innota wkoll li methysergide huwa inkluż fl-aħħar rakkomandazzjonijiet ta' kuri preventivi tal-emigranja tal-Federazzjoni Ewropea tas-Socjetajiet Newroloġiċi (EFNS; 2009)<sup>9</sup> bħala mediċina tat-tielet għażla għall-profilassi tal-emigranja għal użu għal żmien qasir biss, u fl-aħħar rakkomandazzjonijiet Franciżi tal-2013 bħala Grad B jew C (probabbilment effettiva) għall-profilassi tal-emigranja<sup>10</sup>.

Fid-dawl tad-dejta ġenerali disponibbli, is-CHMP huwa tal-opinjoni li hemm xi evidenza ta' effikaċja klinikament sinifikanti ta' methysergide fil-kura profilattika ta' emigranja severa u debilitanti.

<sup>1</sup> Lance JW *et al.* An evaluation of methysergide in the prevention of migraine and other vascular headaches. *Med J Aust* 1963; 814-818.

<sup>2</sup> Pedersen E, Møller CE. Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 1966; 7(4):520-526

<sup>3</sup> Ryan RE. Double-blind crossover comparison of BC-105, methysergide, and placebo in the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 1968; 8(3):118-126.

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

<sup>5</sup> Curran DA, Lance JW. Clinical trial of methysergide and other preparations in the management of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964; 27:463-9.

<sup>6</sup> Southwell N, Williams J, Mackenzie I. Methysergide In The Prophylaxis Of Migraine. *Lancet* 1964 Jul 3; 523-4.

<sup>7</sup> Whewell J. Methysergide in prophylaxis of migraine: a clinical trial in general practice. *Br Med J* 1966; 2(5510):394-5.

<sup>8</sup> Il-linja gwida dwar l-investigazzjoni klinika tal-prodotti mediċinali għall-kura tal-emigranja. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1 (2007)

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

Fir-rigward tal-indikazzjoni *"uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras"*, l-applikant irrefera għal reviżjoni<sup>11</sup> li indikat l-effikaċja profilattika ta' methysergide, b'mod partikolari għall-forma episodika ta' uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras u għal studju<sup>12</sup> fejn 69 % tal-pazjenti li jsofru minn uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras irrapportaw li kellhom riżultati tajbin sa eċċellenti. Żewġ studji, wieħed ta' osservazzjoni u wieħed prospettiv, irrapportaw evidenza anqas konvinċenti<sup>13</sup> fejn madwar 26 % tal-pazjenti kellhom eżiti sodisfaċenti, tajbin jew eċċellenti. F'reviżjoni aktar riċenti<sup>14</sup>, methysergide u verapamil ġew iċċitati bħala l-kuri l-aktar utli għall-forma episodika ta' uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras.

Is-CHMP innota li l-evidenza klinika għall-effikaċja ta' methysergide bħala kura profilattika għall-uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras hija anqas b'saħħitha meta mqabbla mal-evidenza għall-profilassi tal-emigranja u li l-biċċa l-kbira tal-istudji għandhom numru ta' limitazzjonijiet.

Is-CHMP innota wkoll li methysergide huwa inkluż bħala kura tat-tieni għażla fl-aħħar rakkomandazzjonijiet ta' kuri preventivi għal uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras tal-EFNS (2006)<sup>15</sup> u huwa inkluż ukoll fil-lista ta' terapiji preventivi għal uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras f'linji gwida ppubblikati dan l-aħħar<sup>16,17,18</sup>. Barra minn hekk, is-CHMP innota li methysergide huwa rakkomandat minn esperti bħala kura ta' salvataġġ, irriservata għal pazjenti li fuqhom ma jkunux irnaxxew kuri oħrajn.

Ma ġiet sottomessa ebda dejta b'appoġġ għall-effikaċja ta' methysergide fil-*"kura ta' dijarea kkawżata minn marda karċinojda"*, u għalhekk huwa kkunsidrat li l-effikaċja f'din l-indikazzjoni ma ntwerietx. F'dan ir-rigward, is-CHMP ħa nota tal-fatt li wieħed mid-detenturi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti li hija approvata għalihom din l-indikazzjoni, informa l-is-CHMP dwar l-intenzjoni tagħhom li jirtiraw b'mod volontarju l-indikazzjoni *"kura ta' dijarea kkawżata minn marda karċinojda"*.

Is-CHMP irrikkonoxxa l-parir tal-Grupp Konsultattiv Xjentifiku (SAG) li tlaqqa' f'Settembru 2013, li matulu, l-esperti ddiskutew, abbażi tal-esperjenza klinika tagħhom, jekk huwiex possibbli li tiġi ddefinita popolazzjoni li għaliha hemm ħtieġa terapewtika għal prodotti orali li fihom methysergide meta l-kura standard għal dawn l-indikazzjonijiet kienu ineffettivi. Abbażi tal-esperjenza klinika tal-esperti tal-uġiġħ ta' ras, l-SAG ikkunsidra li hemm proporzjon żgħir ta' popolazzjonijiet li jsofru minn emigranja u minn uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras li jidher li jibbenefika mill-kura b'methysergide, meta l-kuri ta' qabel ma jkunux irnaxxew.

Is-CHMP ħa nota wkoll tal-interventi ta' partijiet terzi rċevuti mill-pazjenti u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa matul il-valutazzjoni, fejn enfasizza l-importanza li tinzamm id-disponibbiltà ta' dan il-prodott għal popolazzjoni li, għalkemm żgħira, għandha ftit alternattivi terapewtiċi jew l-ebda waħda għal kundizzjoni delibitanti.

## Sigurtà

Sabiex tiġi evalwata s-sigurtà ta' methysergide, is-CHMP ikkunsidra d-dejta mid-dokumentazzjoni u d-database tas-sigurtà inkluż rapporti spontanji u ta' dokumentazzjoni.

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

<sup>12</sup> Lovshin LL. Use of methysergide in the treatment of extracranial vascular headache. The Journal of Head and Face Pain 1963; 3(3): 107-11.

<sup>13</sup> Krabbe A. Limited efficacy of methysergide in cluster headache. A clinical experience. Cephalalgia 1989; 9 (SUPPL. 10): 404-5.

<sup>14</sup> Pradalier A, Baudesson G, Vincent D, Imberty-Campinos C. Treatment of the cluster headache. Rev Med Interne 2001; 22(2): 151-62.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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)).

<sup>17</sup> Sarchielli P. XI Congress of the International headache society. Expert Opin Pharmacother 2004; 5(4): 959-75.

<sup>18</sup> 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.

Ir-rati ta' incidenza tal-fibrozi valvulari u pulmonari f'pazjenti kkurati b'methysergide kienu jidhru simili għal dawk tal-popolazzjoni ġenerali<sup>19,20,21,22</sup>. Madankollu, dawn ir-riżultati għandhom jitqiesu b'kawtela peress li l-metodi ta' sejbien tal-fibrozi użati f'dawn l-istudji mhumiex sensitivi biżżejjed, b'mod partikolari għal fibrozi valvulari. Ir-rata ta' incidenza reali jaf tkun sottovalutata u r-riskju ta' fibrozi huwa probabbilment ogħla. Fir-rigward tar-riskju ta' fibrozi retroperitonali, hemm evidenza ta' riskju akbar f'pazjenti kkurati b'methysergide (200 meta mqabbel ma' 1.3 għal kull 100 000 pazjent)<sup>23,24</sup>. Id-dejta eżistenti tidher li tindika li l-iżvilupp ta' fibrozi mhuwiex relatat mal-età tal-pazjent. Barra minn hekk, l-iżvilupp ta' fibrozi jidher li hu korrelat mat-tul tal-kura, peress li l-biċċa l-kbira tal-pazjenti żviluppaw episodji fibrotiċi wara terapija fit-tul (mill-anqas sena). Madankollu, ġew irrapportati wkoll każijiet b'tul tal-kura sa sitt xhur, b'hekk l-okkorrenza ta' fibrozi b'kura għal żmien qasir ma tistax tiġi eskluża. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (92.4 %) li żviluppaw fibrozi rċevew dozi ta' kuljum ta' methysergide skont dak li huwa rrakkomandat bħalissa ( $\leq 6$  mg/jum).

Meta wieħed iqis in-numru ta' każijiet ta' fibrozi rrapportati u s-sottorapportar probabbli, ir-riskju ta' reazzjonijiet fibrotiċi assoċjati ma' methysergide ma jistax jiġi eskluż. Is-CHMP innota li l-fibrozi tista' tkun avveniment ta' periklu għall-ħajja u li xi wħud mir-reazzjonijiet fibrotiċi retroperitonali rrapportati huma severi ħafna (fibrozi tal-ureteru, stenting uretiku bilaterali, nefrostomija bilaterali, eċċ.).

Is-CHMP innota li l-baži mekkanistika għall-fibrozi tidher li hija fondata sew, u taqbel mal-assoċjazzjoni magħrufa bejn l-użu ta' methysergide u fibrozi, li ġiet irrapportata fir-rigward ta' mard tal-qalb valvulari min-nofs is-sittinijiet. Xi reazzjonijiet fibrotiċi huma maħsuba li huma assoċjati ma' attivazzjoni persistenti tal-agonisti tar-riċettur 5-HT<sub>2B</sub>, kura fit-tul b'methysergide ser tesponi lill-pazjenti għall-potenzjal ta' fibrozi tat-tessut medjata mill-metabolit attiv prinċipali tagħha, methylergometrine. Għalhekk, l-assoċjazzjoni kawżali potenzjali bejn ir-reazzjonijiet fibrotiċi u methysergide ma tistax tiġi eskluża.

Is-CHMP ikkunsidra l-opinjoni tal-SAG li rrakkomanda xi miżuri li għandhom jittieħdu biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet fibrotiċi meta jiġi preskritt methysergide. Dawn kienu jinkludu tul limitat ta' kura, doża ottimali ta' kura, superviżjoni speċjalista u informazzjoni għat-tobba li jiktbu r-riċetti u l-organizzazzjoni tal-pazjenti. L-SAG ikkunsidra wkoll li l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati fil-linja baži u kull sitt xhur waqt il-kura (ultrasound tal-qalb, immaġni b'riżonanza manjetika tal-addome (MRI), testijiet tal-funzjoni pulmonari) sabiex ikunu jistgħu jiġu identifikati l-fibrozi kollha qabel ma jkun seħħew reazzjonijiet severi u potenzjalment irriversibbli.

B'mod ġenerali, is-CHMP ikkunsidra li methysergide jidher li huwa ta' benefiċċju għal popolazzjoni żgħira ta' pazjenti li jsofru minn emigranġa u uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras. Madankollu, fid-dawl tar-riskju indikat ta' fibrozi, għandhom jiddaħħlu fis-seħħ miżuri adegwati ta' minimizzazzjoni tar-riskju. L-indikazzjoni għandha tkun limitata għal pazjenti b'diżabilità funzjonali li fuqhom ma jkunux irnaxxew kuri oħrajn. Is-CHMP irrakkomanda wkoll li l-kura b'methysergide għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tobba speċjalizzati b'esperjenza fil-kura tal-emigranġa u l-uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras. It-twissijiet dwar ir-riskju ta' fibrozi għandhom jiġu inkluzi fl-informazzjoni dwar il-prodott, flimkien ma' miżuri biex jiġu sorveljati l-pazjenti għall-iżvilupp ta' fibrozi, u dawn għandhom jiġu kkomunikati wkoll lit-tobba li jiktbu r-riċetti u l-pazjenti li jużaw materjal edukattiv.

<sup>19</sup> Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. *Am Heart J* 1974; 88(5): 640-55.

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> Silberstein SD. Methysergide. Cephalalgia 1998; 18(7): 421-35.

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> 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.

## **II-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju**

Wara li kkunsidra d-dejta ġenerali pprovduta mill-MAH bil-miktub, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' methysergide huwa favorevoli fi:

- *il-kura profilattika ta' emigranja intrattabbli severa (bi jew mingħajr awra) b'diżabilità funzjonali fl-adulti.*  
Methysergide *għandu jintuża biss wara kura mingħajr suċċess bi klassijiet ta' mediċini standard oħrajn wara perjodu ta' kura suffiċjenti (tal-anqas 4 xhur) bid-doża massima ttollerata.*  
*Intolleranza serja jew kontraindikazzjoni għal mediċina tal-ewwel linja hija meqjusa bħala falliment tal-kura.*  
Methysergide mhuwiex effikaċi għall-kura ta' attakk ta' emigranja li jkun diġà preżenti.
- *kura profilattika ta' uġiġħ ta' ras episodiku u kroniku f'naħa waħda tar-ras (cluster headache) fl-adulti.*  
*Il-pazjenti, jeħtieġ li ma tkunx irnexxitihom il-kura b'tal-anqas żewġ klassijiet ta' mediċini qabel ma jibdew jieħdu methysergide. It-tul minimu ta' kura qabel ma jiġi konkluż li dawn ma rnexxewx huwa ta' xahrejn.*

Dan huwa soġġett għat-twissijiet, bidliet oħrajn fl-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Fir-rigward tal-indikazzjoni "*kura ta' dijarea kkawżata minn marda karċinojda*", is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa negattiv peress li ntwera b'mod ċar li hemm riskju ta' fibrozi iżda l-ebda evidenza ta' benefiċċju.

## Raġunijiet għall-varjazzjoni skont it-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Billi

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom methysergide.
- Il-Kumitat irreveđa d-dejta kollha disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodotti mediċinali li fihom methysergide, b'mod partikolari fir-rigward tar-riskju ta' reazzjonijiet fibrotiċi.
- Il-Kumitat ikkunsidra li assoċjazzjoni kawżali bejn methysergide u r-reazzjonijiet fibrotiċi x'aktarx li hija bbażata fuq id-dejta disponibbli (prinċipalment relatata ma' fibrozi retroperitonali). Tali effetti avversi jistgħu jkunu serji u f'xi każijiet irriversibbli u potenzjalment fatali.
- Il-Kumitat innota li m'hemm ebda evidenza tal-effikaċja ta' methysergide fil-kura tad-dijarea kkawżata minn marda karċinojde, u għalhekk il-benefiċċju potenzjali għall-pazjenti f'din l-indikazzjoni huwa megħlub mir-riskju identifikat.
- Il-Kumitat ikkunsidra li hemm xi evidenza għal effikaċja klinikament sinifikanti ta' methysergide fil-kura profilattika ta' emigranja debilitanti u uġiġħ ta' ras f'naħa waħda tar-ras li l-alternattivi terapewtiċi għalihom huma limitati. Barra minn hekk, jistgħu jiddaħħlu fis-seħħ miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju biex jitnaqqas ir-riskju ta' fibrozi.
- Għaldaqstant, is-CHMP kien tal-opinjoni li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti li fihom methysergide:
  - Huwa wieħed favorevoli għall-kura profilattika ta' emigranja intrattabbli severa (bi jew mingħajr awra) b'diżabilità funzjonali fl-adulti.  
Methysergide għandu jintuża biss wara kura mingħajr suċċess bi klassijiet ta' mediċini standard oħrajn wara perjodu ta' kura suffiċjenti (tal-anqas 4 xhur) bid-doża massima ttollerata.  
Intolleranza serja jew kontraindikazzjoni għal mediċina tal-ewwel linja hija meqjusa bħala falliment tal-kura.  
Methysergide mhuwiex effikaċi għall-kura ta' attakk ta' emigranja li jkun diġà preżenti.  
Dan diment li l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju jiġu implimentati;
  - Huwa favorevoli għall-kura profilattika ta' uġiġħ ta' ras episodiku u kroniku f'naħa waħda tar-ras (cluster headache) fl-adulti.  
Il-pazjenti, jeħtieġ li ma tkunx irnexitilhom il-kura b'tal-anqas żewġ klassijiet ta' mediċini qabel ma jibdew jieħdu methysergide. It-tul minimu ta' kura qabel ma jiġi konkluż li dawn ma rnexxux huwa ta' xahrejn.  
Dan diment li l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju jiġu implimentati;
  - Mhuwiex favorevoli għall-kura ta' dijarea kkawżata minn marda karċinojda.

Għaldaqstant, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom methysergide li hemm referenza għalihom fl-Anness I.