

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee metysergidiä sisältäviä lääkevalmisteita
(ks. liite I)

Metysergidi on torajyväalkaloidi, jonka käyttöä kliinisessä käytännössä on kuvattu ensimmäisen kerran vuonna 1959. Metysergidi sitoutuu vaihtelevalla affiniteetilla moniin serotonergisiin reseptoreihin (5-HT-reseptoreihin). Se sitoutuu etenkin 5HT_{2B}-reseptoriin, jonka antagonisti se myös on. On olemassa useita farmakologisia reittejä, joiden kautta metysergidi voi estää tehokkaasti migreeniä. Jotkin tiedot tukevat esimerkiksi sen roolia 5-HT_{2B}-reseptorin antagonistina migreenin ehkäisemisessä.

Tällä hetkellä metysergidin käyttöaiheita ovat migreenipäänsäryn ja sarjoittaisen päänsäryn ehkäisy sekä myös karsinoidioireyhtymän aiheuttaman ripulin hoito (käyttöaiheen täsmällinen sanamuoto voi vaihdella valmistekohtaisesti).

Metysergidiä sisältäviä valmisteita on tällä hetkellä hyväksytty seuraavissa EU:n jäsenvaltioissa: Alankomaat, Belgia, Ranska ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Vuonna 2011 Ranskan kansallisessa lääketurvatoimintaa koskevassa katsauksessa ilmoitettiin vakavista tapauksista, joissa oli esiintynyt valvulopatiata, keuhko- ja keuhkopussifibroosia sekä retroperitoneaalista fibroosia, ja kaikki tapaukset liittyivät metysergidiä sisältäviin lääkevalmisteisiin. Tämän perusteella Ranska katsoi, että metysergidiä sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on arvioitava, ja käynnisti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn.

Teho

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot metysergidin turvallisuudesta ja tehosta. Käyttöaiheen "*migreenin ehkäisy*" osalta toimitettiin tietoja, joita oli saatu satunnaistetuista, kaksoissokkoutetuista ja lumelääkekontrolloiduista tutkimuksista^{1,2,3,4}. Näiden tutkimusten tulokset viittasivat siihen, että metysergidi on lumelääkkeeseen verrattuna tehokas migreenin ehkäisyssä. Lisäksi esiteltiin muita tutkimuksia, joissa metysergidiä verrattiin lumelääkkeeseen tai vertailuvalmisteisiin, joista myös jotkin osoittautuivat olevan tehokkaita lumelääkkeeseen verrattuna tässä käyttöaiheessa^{5,6,7}. Lääkevalmistekomitea korosti, että näihin tuloksiin tulee suhtautua varauksellisesti, koska kyseiset tutkimukset ovat vanhoja, eikä niitä yleensä ole toteutettu nykyaikaisilla menetelmillä⁸.

Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että metysergidi sisältyy Euroopan neurologiyhdistysten liiton uusimpiin migreeninestolääkitystä koskeviin suosituksiin (EFNS; 2009)⁹, joissa se katsotaan kolmanneksi vaihtoehdoksi migreenin ehkäisyyn (ainoastaan lyhytaikaiseen käyttöön), ja Ranskan uusimpiin suosituksiin vuodelta 2013 luokan B tai C lääkkeenä (todennäköisesti tehokas) migreenin ehkäisyyn¹⁰.

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot lääkevalmistekomitea katsoo, että on jonkin verran näyttöä siitä, että metysergidin teho on kliinisesti merkitsevä vaikean ja invalidisoivan migreenin ehkäisyssä.

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* 19667(4):520–526.

³ Ryan RE. Double-blind crossover comparison of BC-105, methysergide, and placebo in the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 19688(3):118–126.

⁴ Shekelle RB, Ostfeld AM. Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 19645:201–204.

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.

Käyttöaiheen "*sarjoittainen päänsärky*" osalta hakija viittasi katsaukseen^{fn}, jonka mukaan metysergidillä näyttää olevan etenkin sarjoittaisen päänsärlyn jaksoittaista muotoa ehkäisevää tehoa, ja tutkimukseen¹¹, jossa 69 prosenttia sarjoittaisesta päänsärystä kärsivistä potilaista ilmoitti lääkityksen johtaneen hyviin tai erinomaisiin tuloksiin. Kahdesta tutkimuksesta, joista toinen oli havainnoiva ja toinen prospektiivinen, ilmoitettu näyttö oli vähemmän vakuuttavaa¹²; noin 26 prosentilla potilaista tulokset olivat tyydyttäviä, hyviä tai erinomaisia. Uudemmassa katsauksessa¹³ metysergidin ja verapamiilin todettiin olevan hyödyllisimpiä lääkkeitä sarjoittaisen päänsärlyn jaksoittaisen muodon hoidossa.

Lääkevalmistekomitea totesi, että kliinisistä tutkimuksista saatu näyttö metysergidin tehosta sarjoittaisen päänsärlyn estolääkityksenä ei ole niin vankka kuin migreenin ehkäisyyn liittyvä näyttö ja että suurimmassa osassa tutkimuksia oli lukuisia rajoitteita.

Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että metysergidi sisältyy toisena hoitovaihtoehtona EFNS:n uusimpiin suosituksiin sarjoittaisen päänsärlyn estolääkkeistä (2006)¹⁴ ja että se sisältyy myös hiljattain julkaistuissa ohjeissa olevaan luetteloon sarjoittaisen päänsärlyn estolääkkeistä^{15,16,17}.

Lääkevalmistekomitea totesi myös, että asiantuntijat suosittelevat metysergidiä ensiapulääkkeeksi niille potilaille, joille muista lääkkeitä ei ole ollut apua.

Metysergidin tehoa tukevia tietoja käyttöaiheessa "*karsinoidioireyhtymän aiheuttaman ripulin hoito*" ei toimitettu, joten komitea katsoo, ettei lääkkeen tehoa tässä käyttöaiheessä ole osoitettu. Tältä osin lääkevalmistekomitea pani merkille, että yksi niiden valmisteiden myyntiluvan haltijoista, joiden osalta tämä käyttöaihe on hyväksytty, ilmoitti komitealle, että se aikoo poistaa käyttöaiheen "*karsinoidioireyhtymän aiheuttaman ripulin hoito*" tuotetiedoista vapaaehtoisesti.

Lääkevalmistekomitea otti huomioon tieteellisen neuvonnan työryhmän kannan. Työryhmä piti syyskuussa 2013 kokouksen, jonka aikana asiantuntijat keskustelivat kliinisen kokemuksensa perusteella siitä, onko mahdollista määrittää potilasryhmä, joka tarvitsee suun kautta otettavia metysergidiä sisältäviä valmisteita, kun näissä käyttöaiheissa käytettävät vakio lääkkeet eivät ole tehonneet. Päänsärkyasiantuntijoiden kliinisen kokemuksen perusteella tieteellisen neuvonnan työryhmä katsoi, että migreenistä ja sarjoittaisesta päänsärystä kärsivistä potilasryhmistä on erotettavissa pieni joukko, jolle vaikuttaa olevan hyötyä metysergidihoidosta, kun muut hoidot eivät ole tehonneet.

Lisäksi lääkevalmistekomitea otti huomioon kolmansilta osapuolilta (potilailta ja terveydenhuollon ammattilaisilta) arvioinnin aikana saadun palautteen, jossa korostettiin, että on tärkeää pitää tämä valmiste saatavilla sille potilasryhmälle, jolla on vain vähän tai ei lainkaan muita hoitovaihtoehtoja invalidisoivaan sairauteensa, vaikka tämä ryhmä onkin pieni.

Turvallisuus

Metysergidin turvallisuuden arvioimiseksi lääkevalmistekomitea otti huomioon kirjallisuudesta ja turvallisuustietokannasta saadut tiedot sekä spontaanit ja kirjallisuudesta saadut ilmoitukset.

¹¹ Lovshin LL. Use of methysergide in the treatment of extracranial vascular headache. *The Journal of Head and Face Pain* 1963; 3(3): 107–11.

¹² Krabbe A. Limited efficacy of methysergide in cluster headache. A clinical experience. *Cephalalgia* 1989; 9 (SUPPL. 10): 404–5.

¹³ Pradalier A, Baudesson G, Vincent D, Imberty-Campinos C. Treatment of the cluster headache. *Rev Med Interne* 2001; 22(2): 151–62.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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)).

¹⁶ Sarchielli P. XI Congress of the International headache society. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(4): 959–75.

¹⁷ 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.

Sydänlähän fibroosin ja keuhkofibroosin ilmaantuvuus metysergidillä hoidettujen potilaiden keskuudessa osoittautui olevan samankaltainen kuin yleisväestössä^{18,19,20,21}. Näihin tuloksiin on kuitenkin suhtauduttava varauksellisesti, koska näissä tutkimuksissa fibroosin havaitsemiseen käytetyt menetelmät eivät ole riittävän herkkiä etenkin sydänlähän fibroosin osalta. Todellinen ilmaantuvuus voi olla aliarvioitu, ja fibroosin riski on todennäköisesti oletettua suurempi. Retroperitoneaalisen fibroosin riskin osalta on näyttöä siitä, että metysergidillä hoidettujen potilaiden riski sairastua siihen on suurentunut (200 vs. 1,3 potilasta 100 000 potilasta kohti)^{22,23}.

Nykyisten tietojen mukaan näyttää siltä, ettei fibroosin kehittyminen liity potilaan ikään. Lisäksi fibroosin kehittyminen näyttää korreloivan hoidon keston kanssa, sillä useimmille potilaille kehittyi fibroottisia tapahtumia pitkäkestoisen (vähintään vuoden mittaisen) hoidon jälkeen. Kuitenkin myös sellaisista tapauksista on ilmoitettu, joissa hoito kesti enintään kuusi kuukautta, joten fibroosin ilmaantumista lyhytaikaisen hoidon yhteydessä ei voida sulkea pois. Valtaosa potilaista (92,4 prosenttia), joille kehittyi fibroosi, sai nykyisen suosituksen mukaisia (≤ 6 mg/päivä) annoksia metysergidia päivittäin.

Kun otetaan huomioon ilmoitettujen fibroositapausten määrä ja todennäköinen aliraportointi, metysergidiin liittyviä fibroottisia reaktioita ei voida sulkea pois. Lääkevalmistekomitea totesi, että fibroosi voi olla hengenvaarallinen tapahtuma ja että jotkin ilmoitetuista retroperitoneaalisista fibroottisista reaktioista ovat hyvin vakavia (virtsanjohtimen fibroosi, molemminpuolinen virtsanjohtimen stenttileikkaus, molemminpuolinen nefrostomia jne.).

Lääkevalmistekomitean mukaan fibroosin mekanistinen perusta vaikuttaa olevan hyvin perusteltu, ja se sopii metysergidin käytön ja fibroosin väliseen tunnettuun yhteyteen, josta on raportoitu sydämen läppäsairauden yhteydessä 1960-luvun puolivälistä alkaen. Koska fibroottisten reaktioiden uskotaan liittyvän 5-HT_{2B}-reseptorin agonistin pysyvään aktivaatioon, pitkäaikainen metysergidihoito altistaa potilaat mahdolliselle kudosisfibroosille sen pääasiallisen aktiivisen metaboliitin, metylergometriinin, kautta. Näin ollen mahdollista fibroottisten reaktioiden ja metysergidin välistä kausaalista yhteyttä ei voida sulkea pois.

Lääkevalmistekomitea otti huomioon myös sen, että tieteellisen neuvonnan työryhmä suositteli joitakin fibroottisten reaktioiden riskiä pienentäviä toimia metysergidin määräämisen yhteydessä. Näitä toimia ovat esimerkiksi hoidon rajoitettu kesto, optimaalinen annos, erikoislääkärin valvonta sekä lääkettä määrääville lääkäreille ja potilasjärjestöille toimitettavat tiedot. Lisäksi tieteellisen neuvonnan työryhmä katsoi, että potilaita on seurattava hoidon aloitushetkellä ja kuuden kuukauden välein hoidon aikana (sydämen ultraäänitutkimus, vatsan alueen MRI-kuvaus, keuhkojen toimintaa mittaavat kokeet), jotta kaikki fibroosin oireet voitaisiin havaita ennen vakavien ja mahdollisesti parantumattomien reaktioiden ilmaantumista.

Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoi, että metysergidistä vaikuttaa olevan hyötyä pienelle ryhmälle migreenistä ja sarjoittaisesta päänsärystä kärsiviä potilaita. Koska fibroosin riski on kuitenkin osoitettu, on ryhdyttävä asianmukaisesti riskin pienentämistoimiin. Käyttöaihe on rajattava toimintakyvyn heikkenemisestä kärsiviin potilaisiin, joille muista lääkkeitä ei ole ollut apua. Lääkevalmistekomitea suositteli myös, että metysergidihoidon saavat aloittaa migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoidossa kokeneet erikoislääkärit, joiden tulee myös valvoa hoitoa. Tuotetietoihin on lisättävä fibroosin riskiä

¹⁸ Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. *Am Heart J* 1974; 88(5): 640–55.

¹⁹ 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.

²⁰ Silberstein SD. Methysergide. Cephalalgia 1998; 18(7): 421–35.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

koskevia varoituksia sekä kehotukset seurata potilaita fibroosin kehittymisen varalta. Nämä tiedot on toimitettava perehdytysmateriaalissa myös lääkkeen määrääjille ja potilaille.

Hyöty-riskisuhde

Arvioituaan kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat kirjalliset tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että metysergidiin hyöty-riskisuhde on suotuista

- *aikuisten vaikean, hankalasti hoidettavan (aurallisen tai aurattoman) ja toimintakykyä heikentävän migreenin ehkäisyssä.*
Metysergidiä tulee käyttää vain silloin, kun hoito muihin luokkiin kuuluvilla vakiolääkkeillä ei ole onnistunut riittävän pitkän (vähintään neljän kuukauden) hoidon jälkeen, kun siinä on käytetty suurinta siedettyä annosta. Vaikea intoleranssi tai vasta-aiheisuus ensisijaiselle lääkkeelle katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.
Metysergidi ei tehoa jo alkaneeseen migreenikohtaukseen.
- *aikuisten jaksoittaisen ja kroonisen sarjoittaisen päänsäryn ehkäisyssä.*
Potilaan pitää olla kokeillut vähintään kahden luokan lääkkeitä tuloksetta ennen metysergidihoidon aloittamista. Ennen hoidon epäonnistumisen toteamista hoidon on täytynyt kestää vähintään kaksi kuukautta.

Tämä edellyttää sovittujen varoitusten sekä muiden tuotetietoihin tehtävien muutosten ja riskinpienentämisen lisätoimenpiteiden toteuttamista.

Käyttöaiheen "*karsinoidioireyhtymän aiheuttaman ripulin hoito*" osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että hyöty-riskisuhde on kielteinen, koska fibroosin riski on osoitettu selvästi mutta todisteita hyödystä ei ole toimitettu.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti metysergidiä sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- Komitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot metysergidiä sisältävistä lääkevalmisteista erityisesti fibroottisten reaktioiden riskin kannalta.
- Komitea katsoi, että saatavissa olevien tietojen perusteella metysergidin ja fibroottisten reaktioiden välinen kausaalinen yhteys on todennäköinen (pääasiassa retroperitoneaalisen fibroosin yhteydessä). Tällaiset haittavaikutukset voivat olla vakavia, joissakin tapauksissa parantumattomia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia.
- Komitea totesi, ettei metysergidin tehosta karsinoidioireyhtymän aiheuttaman ripulin hoidossa ole näyttöä, joten tässä käyttöaiheessa havaittu riski on suurempi kuin potilaille mahdollisesti koituva hyöty.
- Komitea totesi, että on jonkin verran näyttöä metysergidin kliinisesti merkittävästä tehosta vaikean invalidisoivan migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoidossa, kun hoitovaihtoehdot ovat vähäiset. Fibroosin riskin pienentämiseksi voidaan lisäksi ryhtyä riskinpienentämistoimiin.
- Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että metysergidiä sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde
 - on suotuisa *aikuisten vaikean, hankalasti hoidettavan (aurallisen tai aurattoman) ja toimintakykyä heikentävän migreenin ehkäisyssä. Metysergidiä tulee käyttää vain silloin, kun hoito muihin luokkiin kuuluvilla vakiolääkkeillä ei ole onnistunut riittävän pitkän (vähintään neljän kuukauden) hoidon jälkeen, kun siinä on käytetty suurinta siedettyä annosta. Vaikea intoleranssi tai vasta-aiheisuus ensisijaiselle lääkkeelle katsotaan hoidon epäonnistumiseksi. Metysergidi ei tehoa jo alkaneeseen migreenikohtaukseen. Tämä edellyttää, että suositellut riskinpienentämistoimet toteutetaan.*
 - on suotuisa *aikuisten jaksoittaisen ja kroonisen sarjoittaisen päänsäryn ehkäisyssä. Potilaan pitää olla kokeillut vähintään kahden luokan lääkkeitä tuloksetta ennen metysergidihoidon aloittamista. Ennen hoidon epäonnistumisen toteamista hoidon on täytynyt kestää vähintään kaksi kuukautta. Tämä edellyttää, että suositellut riskinpienentämistoimet toteutetaan.*
 - ei ole suotuisa *karsinoidioireyhtymän aiheuttaman ripulin hoidossa.*

Direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti lääkevalmistekomitea suosittelee, että liitteessä I tarkoitettujen metysergidiä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.