

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Euroopan komissio aloitti 4. huhtikuuta 2019 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen lääkevalmisteiden (estradiolia 0,01 painoprosenttia sisältävät paikallishoitovalmisteet) hyöty-riskisuhdetta koskevat huolenaiheet ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö näiden valmisteiden myyntilupa (-luvut) säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa vai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 16. tammikuuta 2020 suosituksen, jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRACin tieteellisestä arvioinnista

Näiden valmisteiden vaikuttava aine on synteettinen 17β -estradioli. Se on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin endogeeninen ihmisen estradioli, joka vastaa naisen primaarisista ja sekundaarisista sukupuoliominaisuuksista. Emättimensisäisesti käytettynä estradioli imeytyy emättimen epiteeliin ja kasvattaa pinta- ja välisolujen määrää ja vähentää tyvisolujen määrää. Se on tarkoitettu atrofisen emätintulehduksen tai sukupuolielimiin ja virtsateihin kohdistuvan oireyhtymän oireiden lievittämiseen vaihdevuosien aikana. Nämä oireet ja merkit liittyvät estrogeenin ja muiden sukupuolisteroidien määrän vähenemiseen, johon liittyy myös suurten ja pienten häpyhuulten, klitoriksen, emättimen eteisen/aukon, emättimen, virtsaputken ja virtsarakon muutoksia.

Tämä arviointi aloitettiin niiden kirjallisuudessa kuvattujen tietojen perusteella, joiden mukaan estradiolin pitoisuus plasmassa (verrattuna systeemissä hormonikorvaushoidossa käytettävien valmisteiden aiheuttamaan estradiolipitoisuuteen) suureni vaihdevuodet ohittaneiden naisten seerumin estradiolipitoisuuden viitearvoja suuremmaksi (välille 10–50 pg/ml) sen jälkeen, kun 100 mikrogrammaa estradiolia grammassa sisältäviä lääkevalmisteita oli käytetty emättimensisäisesti.

Euroopan komissio aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn 4. huhtikuuta 2019 ja pyysi PRACia arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta estradiolia 0,01 painoprosenttia sisältävien paikallishoitovalmisteiden hyöty-riskitasapainoon ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tämä menettely on rajattu estradiolia (0,01 painoprosenttia) sisältäviin paikallishoitovalmisteisiin (voide, emulsio).

Valmisteita markkinoidaan seuraavissa jäsenvaltiossa: Bulgaria, Itävalta, Kroatia, Latvia, Liettua, Saksa, Slovakia, Tšekki, Unkari ja Viro.

Joulukuun 9. päivänä 2019 yksi myyntiluvanhaltija (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) toimitti PRACin suosituksen uudelleenarviointia koskevat yksityiskohtaiset perusteet, jotka liittyivät farmakokineettisestä tutkimuksesta (tutkimus SCO 5109) tehtyihin päätelmiin, siihen, voidaanko hormonikorvaushoitovalmisteita koskevia keskeisiä valmistetietoja soveltaa estradiolia (0,01 painoprosenttia) sisältäviin paikallishoitovalmisteisiin, sekä PRACin suosittelujen riskin pienentämistoimien oikeasuhteisuuteen.

Kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella ja arvioituaan huolellisesti uudelleenarviointipyyntöön perusteet PRAC pysyi kannassaan, jonka mukaan se, että vaihdevuodet ohittaneiden naisten normaaliarvoja suurempi systeeminen altistuminen estradiolille paikallisesti käytettäväksi tarkoitettujen, estradiolia (0,01 painoprosenttia) sisältävien lääkevalmisteiden kerta-annostelun jälkeen, on omiaan lisäämään vakavaa epäilyä näiden valmisteiden turvallisuusriskeistä, sillä

haittavaikutuksia, jotka liittyvät systeemiseen altistumiseen estradiolille, ei voida sulkea pois saatavilla olevien tietojen perusteella.

Systeemisen altistumisen estradiolille havaittiin suurentuneen merkitsevästi eli viisinkertaisesti vaihdevuodet ohittaneiden naisten estradiolin seerumipitoisuuden viitearvojen (10–20 pg/ml) ylärajaa suuremmaksi. Lisäksi arvon havaittiin nousseen viitearvon ylärajaa (50 pg/ml) suuremmaksi. Vaihdevuodet ohittaneiden naisten arvoja korkeampia estradioliarvoja on havaittu vielä 36 tuntia annostelun jälkeen.

Vaikka käytettävissä on vain vähän tietoja, koska annoksen määrittämistä koskevia tutkimuksia ei ole tehty ja koska on tehty vain yksi lumelääkekontrolloitu kliininen tutkimus, jonka tarkoituksena oli tukea valmisteen tehoa rajatussa potilasryhmässä lyhytaikaisessa käytössä (neljä viikkoa), teho katsotaan kuitenkin riittävästi osoitetuksi lumelääkkeeseen verrattuna neljän viikon pituisen hoidon aikana hyväksytyssä käyttöaiheessa.

Turvallisuuden osalta varmoja päätelmiä valmisteen turvallisuudesta yli neljän viikon pituisessa käytössä ei voida tehdä vain yksittäistapauksia koskevien turvallisuusraporttien ja ilmoitettujen tapausten vähäisen määrän perusteella, vaikka markkinoille tulon jälkeistä altistumista koskevia tietoja onkin paljon.

Tämän ei kuitenkaan voida tulkita vahvistavan näkemystä, ettei riskiä olisi. Kun otetaan huomioon näiden valmisteiden tyyppi (paikallishoitovalmiste) ja se, että niitä on ollut markkinoilla jo vuosikymmeniä, voidaan olettaa haittavaikutusten aliraportoinnin olevan huomattavaa. Suurin osa potilaista, joita hoidetaan 0,01 painoprosentin vahvuisella estradiolivalmisteella, on oletettavasti iäkkäitä, ja heillä on perussairauksia, joiden vuoksi ei ole kovin todennäköistä, että mahdollisten haittavaikutusten ajateltaisiin liittyvän estradiolialtistukseen ja että ne ilmoitettaisiin sellaisina.

Eudravigilance-tietokannasta selvitettiin tapaukset, joissa oli ilmoitettu systeemisistä haittavaikutuksista 0,01 painoprosentin vahvuisen estradiolivoiteen paikallisen käytön jälkeen.

Näissä tapauksissa vakavia reaktioita ilmoitettiin vain riskeistä, joiden tiedetään liittyvän estradiolin käyttöön systeemisessä hormonikorvaushoidossa (rintasyöpä, aivoverisuoniin liittyvät tapahtumat ja kohdun limakalvon paksuuntuminen). Valtaosassa näistä tapauksista systeemistä hormonikorvaushoitoa käytettiin kuitenkin samaan aikaan, kun kuvattiin pitoisuudeltaan suuren estradiolivoiteen pitkäaikaista käyttöä. Sitä, että emättimensisäisesti käytettävä estradiolivoide lisää hormonikorvaushoitoon liittyviä riskejä, ei kuitenkaan voitu sulkea pois.

Suurimmassa osassa kaikista tapausselostuksista on useita myötävaikuttavia tekijöitä, eikä ainoastaan emättimensisäisesti käytettäviin 100 mikrogrammaa estradiolia grammassa sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyviä systeemisiä haittavaikutuksia voida sulkea pois. Koska tiedetään, että etenkin paikallishoitovalmisteiden haittavaikutukset ovat aliraportoituja, ja kun otetaan huomioon kohderyhmä (vaihdevuodet ohittaneet naiset, joilla on paljon muita samanaikaisesti käytettäviä lääkkeitä ja riskitekijöitä), sellaisten ilmoitusten puuttumista, joissa ei ole myötävaikuttavia tekijöitä, ei voida tulkita siten, ettei riskiä olisi. Lisäksi on otettava huomioon, että nyt kiinnostuksen kohteena olevia tapahtumia, kuten karsinoomaa, koskevien signaalien määrittäminen on yleensä hankalaa etenkin, jos aineisto on rajallinen. Vaikka merkityksellisiä uusia turvallisuuteen kohdistuvia huolenaiheita ei voitu määrittää nyt saatavilla olevista ilmoitustiedoista, joita siis on vähän, varmoja päätelmiä 0,01 painoprosenttia estradiolia sisältävien paikallishoitovalmisteiden turvallisuudesta markkinoille tulon jälkeisessä tilanteessa ei voida tehdä.

Myös kirjallisuudessa on hyvin niukasti turvallisuutta koskevia tietoja. Ainoassa tutkimuksessa (SCO 5174), jossa määritettiin 83 muuta kuin vakavaa haittavaikutusta 29 potilaalla 51 potilaasta, hoito kesti vain neljä viikkoa. Pitkäaikaista altistumista paikallishoitovalmisteille, jotka sisältävät 0,01 painoprosenttia estradiolia, ei myöskään ole dokumentoitu. Suurimmassa osassa olemassa olevia

tutkimuksia kyse oli pieniannoksisista estradiolivalmisteista, joiden ominaisuudet osoittautuivat erilaisiksi kuin suurempiannoksisien estradiolivalmisteiden. Vaikka kirjallisuuskatsauksesta ei käynyt ilmi uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, 0,01 painoprosenttia estradiolia sisältävien paikallishoitovalmisteiden turvallisuudesta pitkäaikaisesti käytettynä ei kuitenkaan ole tietoa.

PRAC konsultoi gynekologien ad hoc -asiantuntijaryhmää ja potilaiden edustajia näiden lääkevalmisteiden kliinisestä käytöstä ja käytön kestosta. Asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että vahvojen estradiolia sisältävien valmisteiden paikallista käyttöä vaihdevuodet ohittaneiden naisten atrofisen emätintulehduksen hoidossa, sikäli kuin niitä edes käytetään, pidetään rajattuna toissijaisena hoitovaihtoehtona, jonka hyödyt ja riskit ovat epäselvät pieniannoksisiin paikallishoitovalmisteisiin verrattuna. Lisäksi asiantuntijat katsoivat, että näiden suuriannoksisien paikallishoitovalmisteiden käyttö on rajattava enintään neljään viikkoon etenkin, kun otetaan huomioon kertyneet systeemisen altistuksen pitoisuudet ja se, että saatavilla on hyvin vähän tietoa pitkäaikaiseen käyttöön liittyvästä turvallisuusprofiilista.

Kun otetaan huomioon edellä mainitut seikat, etenkin estradiolille systeemiseen altistumiseen liittyvien haittavaikutusten vakavuus (ts. laskimotromboemolian, aivohalvauksen, munasarjasyövän ja kohdun limakalvon syövän riski) ja se, että nämä lääkevalmisteet on tarkoitettu vaikuttamaan paikallisesti, sekä niiden käyttöaihe (estrogeenivajeesta johtuvan atrofisen emätintulehduksen oireiden paikallishoito), PRAC pysyi kannassaan, jonka mukaan näiden valmisteiden käyttö on rajattava enintään neljä viikkoa kestävään kertahoitoon.

Jos oireita on vielä neljän viikon jälkeen, on syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja.

PRAC arvioi myös valmisteiden pakkauskokojen asianmukaisuuden ja totesi, että 25 g:n pakkauskoko on asianmukainen koko neljän viikon pituiselle hoitajaksoille. Suuremmat kuin 25 g:n pakkauskoot saattavat johtaa siihen, että valmistetta käytetään kauemmin kuin neljä viikkoa, minkä vuoksi tällaisia pakkauskokoja ei tule hyväksyä.

Lisäksi PRAC edellytti, että valmistetiedot päivitetään siten, että niissä otetaan huomioon tämänhetkinen kliininen tietämys sellaisten emättimensisäisesti käytettävien estrogeenivalmisteiden turvallisuudesta, joiden aiheuttama systeeminen altistuminen estrogeenille on vaihdevuodet ohittaneiden naisten normaaliarvoja suurempaa ottaen huomioon etenkin siihen liittyvät riskit (tromboemoliset tapahtumat, rintasyöpä ja kohdun limakalvon syöpä). Valmistetiedoissa on mainittava sellaisia emättimensisäisesti käytettäviä estrogeenivalmisteita koskevat tiedot, joiden aiheuttama systeeminen altistuminen estrogeenille on vaihdevuodet ohittaneiden naisten normaaliarvoja suurempaa, hormonikorvaushoitovalmisteiden keskeisten valmistetietojen mukaan. Sen, että valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 erotellaan näistä valmisteista ilmoitetut haittavaikutukset ja haittatapahtumat, joita pidetään hormonikorvaushoidossa käytettävien valmisteiden luokkavaikutuksena, katsottiin olevan riittävän selkeä ratkaisu valmistetiedoissa.

Jotta voitaisiin varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat tietävät käytön rajoittuvan neljään viikkoon, PRAC edellytti, että lääkevalmisteiden ulko- ja sisäpakkaukseen lisätään asiasta laatikossa oleva varoitus. Lisäksi valmisteiden vahvuus on ilmoitettava yksikössä mikrogrammaa *grammassa* voidetta/emulsiota.

Lisäksi sovittiin terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tiedotteesta ja viestintäsuunnitelmasta. Niiden avulla asianomaisille terveydenhuollon ammattilaisille voidaan tiedottaa uusista suosituksista ja riskienminimointitoimista.

PRACin suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi estradiolia (0,01 painoprosenttia) sisältäviä paikallishoitovalmisteita direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä.
- PRAC arvioi kaikki toimitetut tiedot estradiolin systeemisestä imeytymisestä johtuvien haittavaikutusten riskin kannalta. Tähän sisältyvät myös myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset, julkaistu kirjallisuus, spontaanit ilmoitukset sekä gynekologien ad hoc -asiantuntijaryhmän sekä potilaiden edustajien antamat tiedot. Lisäksi PRAC arvioi yhden myyntiluvanhaltijan (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) toimittamat perusteet PRACin suosituksen uudelleenarviointia koskevalle pyynnölle.
- PRAC katsoi, että estradiolia (0,01 painoprosenttia) sisältävien paikallishoitovalmisteiden teho vaihdevuodet ohittaneiden naisten estrogeenivajeesta johtuvan atrofisen emätintulehduksen hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna neljän viikon pituisen hoidon aikana on osoitettu riittävästi.
- Nyt saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että koska systeeminen altistuminen suurenee vaihdevuodet ohittaneiden naisten normaaliarvoja suuremmaksi estradiolia (0,01 painoprosenttia) sisältävien paikallishoitovalmisteiden paikallisen käytön jälkeen, riskinminimointitoimet ovat tarpeen.
- PRAC totesi, että tietoja estradiolia (0,01 painoprosenttia) sisältävien paikallishoitovalmisteiden yli neljän viikon pituisen hoidon ja toistuvan käytön turvallisuudesta ja tehosta ei joko ole tai niitä on hyvin niukasti. Kun otetaan huomioon tietojen vähäisyys, se, että systeeminen altistuminen estradiolille on näiden valmisteiden osalta vaihdevuodet ohittaneiden naisten normaaliarvoja suurempaa, ja systeemiseen altistumiseen estrogeenille liittyvät riskit, näitä valmisteita saa käyttää kertahoitona enintään neljän viikon ajan.
- Lisäksi PRAC totesi, että valmistetiedot on päivitettävä siten, että niissä otetaan huomioon sellaisten emättimensisäisesti käytettävien estrogeenivalmisteiden turvallisuutta koskeva tämänhetkinen kliininen tietämys, joiden aiheuttama systeeminen altistuminen estrogeenille on vaihdevuodet ohittaneiden naisten normaaliarvoja suurempaa, kun otetaan huomioon etenkin siihen liittyvät riskit (tromboemboliset tapahtumat, rintasyöpä ja kohdun limakalvon syöpä).
- Jotta minimoitaisiin sallittua pidemmän tai toistuvan käytön riski ja varmistettaisiin, että potilaat käyttävät valmisteita suositellun ajan, hyväksytyyn lääkevalmisteeseen pakkauskokeeseen saa olla enintään 25 g.
- PRAC katsoi myös, että valmistetiedot on päivitettävä tiedosaannin lisäämiseksi näiden lääkevalmisteiden vahvuudesta ja hoidon sallitusta enimmäiskestosta. Lisäksi sovittiin suoraan terveydenhuollon ammattilaisille toimitettavasta tiedotteesta, jossa tuodaan esiin hoidon rajattu kesto ja varoitukset, sekä tiedotteen jakelun määräajat.

Edellä esitetyn sekä saatavilla olevien tietojen, joihin sisältyvät myös Dr. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG:n uudelleenarviointivaiheen aikana toimittamat yksityiskohtaiset perusteet, perusteella PRAC totesi, että estradiolia (0,01 painoprosenttia) sisältävien paikallishoitovalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään muutoksia ja kunhan niihin lisätään tässä suosituksessa kuvatut riskinminimointitoimet.

CMDh:n lausunto

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyy PRACin yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

Päätelmät

CMDh katsoi, että estradiolia (0,01 painoprosenttia) sisältävien paikallishoitovalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Näin ollen CMDh suosittelee, että estradiolia (0,01 painoprosenttia) sisältävien paikallishoitovalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.