

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν υψηλή συγκέντρωση οιστραδιόλης για τοπική χρήση

Τον Μάιο του 2012, η Γερμανία (BfArM) ζήτησε την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υψηλή συγκέντρωση οιστραδιόλης (E2) και ενδείκνυνται για τοπική χρήση για τη θεραπεία της ατροφίας του κόλπου (χρήση ενδοκολπικά και στο δέρμα του αιδοίου και του κόλπου). Η Γερμανία εξέφρασε ανησυχίες για το γεγονός ότι η εφαρμογή των εν λόγω προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη και ενδείκνυνται μόνο για τοπική χρήση συνοδεύτηκε από την εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης, η οποία παρατηρείται μόνο με προϊόντα εγκεκριμένα για συστηματική χρήση.

Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης διαδικασίας εξετάστηκαν το Linoladiol N (κρέμα, οιστραδιόλη 0,01% κατά βάρος) και το Linoladiol HN (κρέμα, οιστραδιόλη 0,005% κατά βάρος και πρεδνιζολόνη 0,4% κατά βάρος) ως αντιπροσωπευτικά προϊόντα δύο ομάδων προϊόντων. Τα Linoladiol N και Linoladiol HN έχουν εγκριθεί μέσω εθνικών διαδικασιών σε διάφορα κράτη μέλη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστραδιόλη 0,01 % κατά βάρος για τοπική χρήση (Linoladiol N)

Η CHMP έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακοκινητική, τον προσδιορισμό της δόσης, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, περιλαμβανομένης της ασφάλειας στο ενδομήτριο, των προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη και προορίζονται για κολπική χορήγηση ή/και χορήγηση στο δέρμα του αιδοίου, όπως και τους γνωστούς κινδύνους της συστηματικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην εγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη.

Οι βασικές μελέτες στήριξης της αίτησης για την κολπική χρήση είναι οι SCO 5109 και SCO 5174.

Σκοπός της SCO 5109, μιας διερευνητικής, μονοκεντρικής μελέτης μίας περιόδου για την οιστραδιόλη, ήταν να προσδιοριστεί η βιοδιαθεσιμότητα της οιστραδιόλης από το Linoladiol N σε 16 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας μεταξύ 45 και 70 ετών. Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ο βαθμός έκθεσης στην οιστραδιόλη μετά την εφαρμογή του υπό δοκιμή σκευάσματος Linoladiol N.

Οι κύριες μεταβλητές ήταν οι AUC_{0-36} και $C_{\max}$ της οιστραδιόλης, δηλαδή ο βαθμός έκθεσης όπως υπολογίστηκε με βάση την επιφάνεια της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης της οιστραδιόλης διορθωμένη σε σχέση με την έναρξη και με βάση τη μέγιστη συγκέντρωση της οιστραδιόλης στο πλάσμα διορθωμένη σε σχέση με την έναρξη.

Η μέση τιμή της AUC_{0-36} (1285,2 pg/ml·h) και της $C_{\max}$ (103,5 pg/ml) υποδεικνύει συστηματική έκθεση στην οιστραδιόλη λόγω της κολπικής κρέμας. Οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στον ορό προσδιορίστηκαν βάσει των ακόλουθων βασικών αποτελεσμάτων: AUC_{0-36} διορθωμένη σε σχέση με την έναρξη ίση με 900,8 pg/ml h, $C_{\max}$ διορθωμένη σε σχέση με την έναρξη ίση με 92,2 pg/ml. Η διορθωμένη μέση $C_{\max}$ (92,2 pg/ml) αντιστοιχούσε στο 89% της συνολικής $C_{\max}$.

Η μέγιστη (διάμεσος) συγκέντρωση της οιστραδιόλης επιτεύχθηκε 6 ώρες μετά την εφαρμογή. Στην πλειονότητα των ατόμων, οι συγκεντρώσεις οιστραδιόλης επανήλθαν στα επίπεδα έναρξης πριν τη χορήγηση της δόσης τριάντα έξι ώρες μετά την εφαρμογή. Η μέση συγκέντρωση της οιστραδιόλης στον ορό κατά την έναρξη ήταν 11,3 pg/ml. Η μέση συγκέντρωση της οιστραδιόλης στον ορό μετά από 36 ώρες, οι οποίες είναι το τελευταίο χρονικό σημείο αιμοληψίας, ήταν 10,7 pg/ml.

Στη μελέτη SCO 5174, μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με παράλληλη ομάδα μετεγκριτική μελέτη διερεύνησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του

Linoladiol N στη θεραπεία 48 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ατροφία του κόλπου, η πρωτεύουσα υπό εξέταση παράμετρος ήταν ο δείκτης ωρίμανσης του κόλπου (VMI). Στις δευτερεύουσες παραμέτρους που εξετάστηκαν περιλαμβάνονταν συμπτώματα ατροφίας του κόλπου και το κολπικό pH. Σε ό,τι αφορά τον VMI, το Linoladiol N ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερο του εικονικού φαρμάκου (μέσος VMI της ομάδας του Linoladiol N: 24,47% στην έναρξη, 64,23% την ημέρα 31, ομάδα εικονικού φαρμάκου: 32,01% στην έναρξη, 37,17% την ημέρα 31).

Σε αυτήν τη μελέτη, οι μέσες συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στον ορό κατά την έναρξη και την ημέρα 31 (36 ώρες μετά τη χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου την ημέρα 29) ήταν 6,4 pg/ml και 15,1 pg/ml αντιστοίχως στην ομάδα του Linoladiol N, στη δε ομάδα του εικονικού φαρμάκου 4,4 pg/ml και 6,2 pg/ml αντιστοίχως .

Δεν υποβλήθηκαν μελέτες της χρήσης του Linoladiol N στο δέρμα των εξωτερικών γεννητικών οργάνων.

Η CHMP έλαβε υπό σημείωση το γεγονός ότι από τα φαρμακοκινητικά δεδομένα προκύπτει απορρόφηση της οιστραδιόλης μετά την κολπική εφαρμογή του Linoladiol N. Οι συστηματικές επιδράσεις δεν αποκλείονται, καθώς τα επίπεδα οιστραδιόλης υπερβαίνουν τα μετεμμηνοπαυσιακά επίπεδα (10-20 pg/ml).¹

Τα συστηματικά επίπεδα οιστραδιόλης σε αυτές τις δύο μελέτες προκάλεσαν ανησυχίες. Όπως προκύπτει από τη μελέτη SCO 5109, η συγκέντρωση της οιστραδιόλης στον ορό ανέρχεται δύο φορές την εβδομάδα σε επίπεδα παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια συστηματικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Επιπροσθέτως, στη μελέτη SCO 5174 διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στον ορό δεν επανήλθαν στα επίπεδα της έναρξης μετά την παρέλευση 36 ωρών από τη χορήγηση του Linoladiol N.

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση των φαρμακοκινητικών δεδομένων με αυτά άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τοπικής χρήσης. Η CHMP παρατήρησε ότι η συνιστώμενη δόση συντήρησης για το Linoladiol N είναι περίπου 8πλάσια της δόσης συντήρησης της οιστραδιόλης 25 mcg κολπικά δισκία και του κολπικού δακτυλίου οιστραδιόλης και κατά 20 φορές μεγαλύτερη από τη δόση συντήρησης της οιστραδιόλης 10 mcg κολπικά δισκία.

Η CHMP συμφώνησε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ότι το ενδιαφέρον της αξιολόγησης δεν περιορίζεται μόνο στη δόση, αλλά επεκτείνεται και στην απορρόφηση και στις συστηματικές συγκεντρώσεις. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των ιστορικών φαρμακοκινητικών δεδομένων της οιστραδιόλης μετά την κολπική εφαρμογή, τα οποία αντλήθηκαν από διάφορες δημοσιευμένες μελέτες. Από τους τρεις συγκριτές (κολπικά δισκία 10 και 25 mcg και κολπικός δακτύλιος) που εξετάστηκαν, με την υψηλότερη συστηματική έκθεση συσχετίστηκε η οιστραδιόλη κολπικά δισκία 25 mcg, η οποία συγκρίθηκε με το Linoladiol N. Βάσει των μελετών των Notelovitz (2002) και Nilsson και Heimer (1992), μετά τη χορήγηση κολπικών δισκίων μίας δόσης οιστραδιόλης 25 mcg, η C_{max} χωρίς διόρθωση σε σχέση με την έναρξη ήταν 206 pmol/l, η δε $C_{average}$ χωρίς διόρθωση σε σχέση με την έναρξη κατά τις πρώτες 24 ώρες ήταν 86 pmol/l. Αντιστοίχως, μετά τη χορήγηση μίας δόσης Linoladiol N, η C_{max} χωρίς διόρθωση σε σχέση με την έναρξη ήταν 393 pmol/l, η δε $C_{average}$ χωρίς διόρθωση σε σχέση με την έναρξη κατά τις πρώτες 24 ώρες ήταν 178 pmol/l (Lauritzen, 1992, Göres, 1995 και Mazur, 2003).

Βάσει των διορθωμένων τιμών σε σχέση με την έναρξη, η C_{max} και η $C_{average}$ εντός 24 ωρών μετά τη χορήγηση του φαρμάκου ήταν 175 pmol/l και 55 pmol/l αντιστοίχως με τα κολπικά δισκία οιστραδιόλης των 25 mcg, και 331 pmol/l και 120 pmol/l αντιστοίχως με το Linoladiol N.

Παρά τους περιορισμούς που συνεπάγονται οι συγκρίσεις με άλλα, υφιστάμενα φαρμακευτικά προϊόντα τοπικής εφαρμογής, διαπιστώνεται ότι η έκθεση στην οιστραδιόλη μετά τη χορήγηση Linoladiol N είναι

¹ Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility, 8e, Marc A Fritzand, Leon Speroff (Chapter 17: menopause and the peri-menopausal transition)

σημαντικά υψηλότερη από ό,τι μετά τη χορήγηση άλλων προϊόντων οιστραδιόλης χαμηλότερης δόσης τα οποία ενδείκνυνται για τοπική ενδοκολπική θεραπεία. Η εβδομαδιαία έκθεση είναι υψηλότερη με το Linoladiol N από ό,τι με άλλα προϊόντα, γεγονός το οποίο εγείρει ανησυχίες για την ασφάλεια, ιδίως λόγω της πιθανής μακροχρόνιας συστηματικής έκθεσης κατά την καθημερινή κλινική πρακτική. Η φαρμακοκινητική του δοσολογικού σχήματος του Linoladiol N κατά τη χορήγηση στο δέρμα του αιδοίου δεν διερευνήθηκε και, κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε αφενός ότι η ένδειξη πρέπει να περιοριστεί στην κολπική θεραπεία (και να μην επεκταθεί στο δέρμα του κόλπου), μετά την αποτυχία θεραπείας χαμηλότερης δόσης οιστρογόνων, και, αφετέρου, ότι η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να περιοριστεί στις τέσσερις εβδομάδες κατά το μέγιστο. Συναφείς πληροφορίες πρέπει να συμπεριληφθούν με σαφήνεια στην παράγραφο σχετικά με τη δοσολογία.

Η CHMP έλαβε υπόψη την περιορισμένη διαθεσιμότητα δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια του Linoladiol, καθώς και την απουσία προοπτικής αξιολόγησης της ασφάλειας, ιδίως δε της ασφάλειας στο ενδομήτριο. Όσον αφορά τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, αναφέρθηκαν 11 περιστατικά, προερχόμενα από αυθόρμητες αναφορές και από τη βιβλιογραφία. Παρόλα αυτά, η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ασφάλεια στο ενδομήτριο βάσει των μετεγκριτικών δεδομένων δεν είναι εφικτή, λόγω του μικρού αριθμού περιστατικών που αναφέρθηκαν με το Linoladiol N και της συγκεκριμένης εικόνας των αναφερθέντων συμβαμάτων στο ενδομήτριο. Πέραν των ανησυχιών για την ασφάλεια στο ενδομήτριο, στους γνωστούς κινδύνους των προϊόντων που περιέχουν συστηματικά οιστρογόνα για τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης συγκαταλέγεται ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος των ωοθηκών, η φλεβική θρομβοεμβολή και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι, λόγω των δυνητικών κινδύνων που συνδέονται με όλες τις θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης, οι πληροφορίες σχετικά με την επίβλεψη και οι κατάλληλες προειδοποιήσεις, π.χ. σχετικά με την υπερπλασία και το καρκίνωμα του ενδομητρίου και τον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, πρέπει να αποτυπώνονται στην αντίστοιχη παράγραφο των πληροφοριών του προϊόντος.

Επιπλέον, ο περιορισμός της διάρκειας της θεραπείας με αυτά τα προϊόντα στις 4 εβδομάδες δικαιολογείται από τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα κλινικά δεδομένα. Ωστόσο, καθώς δεν υπάρχουν συγκεκριμένες αναφορές σχετικά με την ασφάλεια και οι αυθόρμητες αναφορές είναι γνωστό ότι δεν χαρακτηρίζονται από ακρίβεια στοιχείων, αναμένονται μόνον οι γνωστοί κίνδυνοι της συστηματικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Ο περιορισμός της ένδειξης αποκλειστικά στην ενδοκολπική χρήση (και όχι η επέκταση στο δέρμα του αιδοίου) μετά την αποτυχία θεραπείας με χαμηλότερη δόση οιστρογόνων, όπως και ο περιορισμός της διάρκειας της θεραπείας, αντανakλούν αποτελεσματικότερα τα διαθέσιμα επιστημονικά και κλινικά δεδομένα, καθώς και τις διαθέσιμες κλινικές γνώσεις σχετικά με τη χρήση των τοπικά χορηγούμενων προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη και του Linoladiol N.

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστραδιόλη 0,005 % κατά βάρος και πρεδνιζολόνη 0,4 % κατά βάρος για τοπική χρήση (Linoladiol HN)

Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το Linoladiol HN, τα οποία αφορούσαν κυρίως τη φάση που έπεται της κυκλοφορίας στην αγορά. Δεν υποβλήθηκαν κλινικές μελέτες διερεύνησης της φαρμακοκινητικής/της απορρόφησης της οιστραδιόλης και της πρεδνιζολόνης, προσδιορισμού δόσης και αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του Linoladiol HN στις εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις.

Δεδομένου ότι το Linoladiol HN περιέχει οιστραδιόλη σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη, μπορεί να αναμένεται αντιφλεγμονώδης δράση της πρεδνιζολόνης σε περιοχή του δέρματος με φλεγμονή. Επιπροσθέτως, λόγω της πρεδνιζολόνης (κορτικοστεροειδές), η χορήγηση του Linoladiol HN συνιστάται μόνο για βραχυχρόνια θεραπεία (έως και τέσσερις εβδομάδες). Η CHMP έκρινε ότι η χορήγηση του Linoladiol HN θα μπορούσε να συνεχιστεί στην αρχική βραχυχρόνια θεραπεία οξέων και ήπιων δερματικών παθήσεων των εξωτερικών γυναικείων γεννητικών οργάνων, με συμπτώματα φλεγμονής,

καύσου και κνησμού, για τις οποίες ενδείκνυνται κορτικοστεροειδή ήπιας δράσης και χαμηλής δόσης οιστραδιόλη. Επιπλέον, πρέπει να προστεθεί σαφής αναφορά του πληθυσμού-στόχου της θεραπείας (μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες). Επιπλέον, η CHMP εισηγήθηκε τη διατήρηση του περιορισμού της μέγιστης διάρκειας της θεραπείας στις τέσσερις εβδομάδες, καθώς και τη συμπερίληψη σαφούς σύστασης στην παράγραφο της δοσολογίας περί αποφυγής της συνέχισης της θεραπείας πέραν των τεσσάρων εβδομάδων.

Όσον αφορά τη χρήση του Linoladiol HN για τη θεραπεία του σκληρού λειχήνα των γεννητικών οργάνων, η CHMP επεσήμανε ότι, σύμφωνα με τις υφιστάμενες κλινικές γνώσεις σχετικά με τη θεραπεία αυτής της πάθησης, η οιστραδιόλη δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή. Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε τη διαγραφή της συναφούς ένδειξης από τις πληροφορίες του προϊόντος.

Επιπλέον, αν και το Linoladiol HN περιέχει χαμηλότερη (υποδιπλάσια) συγκέντρωση οιστρογόνων από το Linoladiol N, η CHMP ενέμεινε στη σκοπιμότητα της συμπερίληψης σαφών προειδοποιήσεων σχετικά με τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στις πληροφορίες του προϊόντος. Η θεραπεία πρέπει να τελεί υπό κλινική παρακολούθηση και να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθων οιστρογονοεξαρτώμενων όγκων ή όγκων της μήτρας. Απαιτείται επαγρύπνηση για πιθανές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και περιστατικά ατροφίας του δέρματος. Δεν συνιστάται παρατεταμένη χρήση, στις δε ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλήφθηκαν ο ερεθισμός, η υπερευαισθησία και τα στίγματα του δέρματος. Στις πληροφορίες του προϊόντος συμπεριλήφθηκαν επίσης, με βάση τις υφιστάμενες επιστημονικές γνώσεις, διευκρινίσεις ως προς τη φύση της δραστικής ουσίας, ήτοι της οιστραδιόλης, ως του ισχυρότερου οιστρογόνου, οι πιθανές επιδράσεις στο δέρμα και γενετικές πληροφορίες.

Συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου

Η επιτροπή κατέληξε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη 0,01% κατά βάρος για τη βραχυχρόνια εξωτερική θεραπεία της κολλικής ατροφίας σε μετεμνηνοπαυσιακές ασθενείς, όταν έχει αποτύχει τουλάχιστον μία τοπική θεραπεία με οιστρογόνα, παραμένει θετική υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθέντων περιορισμών, προειδοποιήσεων και αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η επιτροπή κατέληξε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη 0,005 % κατά βάρος και πρεδνιζολόνη 0,4 % κατά βάρος για τοπική χρήση στην αρχική βραχυχρόνια εξωτερική θεραπεία οξέων και ήπιων δερματικών παθήσεων των εξωτερικών γυναικείων γεννητικών οργάνων μετεμνηνοπαυσιακών ασθενών με συμπτώματα φλεγμονής, καύσου και κνησμού, για τις οποίες ενδείκνυνται κορτικοστεροειδή ήπιας δράσης και χαμηλής δόσης οιστραδιόλης, παραμένει θετική υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθέντων περιορισμών, προειδοποιήσεων και αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Διαδικασία επανεξέτασης

Κατόπιν της έκδοσης της γνώμης της CHMP και των συστάσεων που διατυπώθηκαν στο πλαίσιο της συνεδρίασης της επιτροπής τον Δεκέμβριο του 2013, υποβλήθηκε αίτημα επανεξέτασης μόνο για το φαρμακευτικό προϊόν Linoladiol N από έναν εκ των ΚΑΚ.

Ο ΚΑΚ συμφώνησε να περιορίσει τη μέγιστη διάρκεια της θεραπείας στις τέσσερις εβδομάδες και την οδό χορήγησης αποκλειστικά και μόνο στην ενδοκολπική χορήγηση, ώστε να διευθετήσει τις ανησυχίες που σχετίζονται με τα δεδομένα μακροχρόνιας έκθεσης και τα ελλιπή δεδομένα μελέτης όσον αφορά τη θεραπεία του δέρματος του αιδοίου.

Στους λόγους επανεξέτασης που παρέθεσε ο ΚΑΚ περιλήφθηκαν δύο βασικά σημεία επιστημονικής διαφωνίας με τη γνώμη της CHMP.

Κατά πρώτον, ο ΚΑΚ διαφώνησε με τον συνιστώμενο περιορισμό της ένδειξης για το Linoladiol N στη «*θεραπεία της ατροφίας του κόλπου λόγω ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όταν έχει αποτύχει μία τουλάχιστον τοπική θεραπεία με χαμηλότερη δόση οιστρογόνων*». Ο ΚΑΚ τοποθετήθηκε υπέρ της αρχικής διατύπωσης «*θεραπεία της ατροφίας του κόλπου λόγω ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες*».

Κατά δεύτερον, ο ΚΑΚ διαφώνησε με την αξιολόγηση της CHMP ως προς τη συνολική εικόνα του Linoladiol N. Υποστήριξε ότι η φαρμακοκινητική εικόνα, η συστηματική έκθεση και οι πιθανοί κίνδυνοι δεν πρέπει να αξιολογούνται σε σχέση με τη συστηματική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και ότι .. η τοπική χρήση του Linoladiol N δεν είναι συγκρίσιμη με τη συστηματική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Επομένως, τα δύο μέρη διαφώνησαν με ορισμένες από τις τροποποιήσεις που πρότεινε η CHMP να περιληφθούν στις πληροφορίες του προϊόντος.

Τα συμπεράσματα της CHMP ως προς τα δύο αυτά σημεία που έθιξε στην αιτιολόγησή του ο ΚΑΚ παρατίθενται στη συνέχεια.

Η CHMP διεξήγαγε νέα αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων αποτελεσματικότητας για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Συγκεκριμένα, η CHMP επανεξέτασε τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα, καθώς και τη σύγκριση με τις υφιστάμενες θεραπείες σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές.

Οι κλινικές κατευθυντήριες γραμμές ^{2,3} προτείνουν τη χρήση τοπικών οιστρογόνων, μετά από μη απόκριση/ανεπαρκή απόκριση σε μη ορμονικά σκευάσματα λίπανσης / ενυδάτωσης του κόλπου και σε άλλες μη ορμονικές παρεμβάσεις. Προϊόντα που περιέχουν υψηλή δόση οιστραδιόλης, όπως το Linoladiol N, δεν εξετάζονται ειδικότερα σε αυτές τις συστάσεις. Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που αναφέρουν μόνο κολπικές ενοχλήσεις, τα συμπτώματα αυτά μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά και με ασφάλεια με θεραπεία χαμηλής δόσης οιστρογόνων, η οποία μειώνει τους κινδύνους που συνδέονται με τη μακροχρόνια συστηματική ορμονική θεραπεία.

Όσον αφορά τα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα συστηματικά επίπεδα οιστραδιόλης είναι σημαντικά λόγω των γνωστών ανησυχιών για την ασφάλεια. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής πραγματοποιήθηκε σύγκριση των διαθέσιμων φαρμακοκινητικών δεδομένων του Linoladiol N με αντίστοιχα δεδομένα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τοπικής χρήσης. Για τη σύγκριση χρησιμοποιήθηκαν τρία άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ενδοκολπικής χρήσης: κολπικά δισκία 10mcg και 25mcg και κολπικός δακτύλιος 2mg. Από την υποβληθείσα σύγκριση των τιμών της C_{max} και της $C_{average}$ για το Linoladiol N προκύπτει ότι η συστηματική έκθεση στην οιστραδιόλη σε σταθερή κατάσταση (δύο φορές την εβδομάδα) με το Linoladiol N κρέμα είναι κατά περίπου 2,5-3 φορές υψηλότερη από την έκθεση με τα δισκία των 10mcg και κατά 25% υψηλότερη από την έκθεση με τα δισκία των 25mcg. Παρά τους περιορισμούς που συνεπάγονται οι συγκρίσεις μεταξύ ιστορικών δεδομένων, διαπιστώνεται ότι η συστηματική έκθεση στην οιστραδιόλη με το Linoladiol N είναι μεγαλύτερη από ό,τι με άλλα προϊόντα οιστραδιόλης που προορίζονται για τοπική κολπική χρήση. Τα συστηματικά επίπεδα που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση αυτού του προϊόντος δύο φορές την εβδομάδα είναι συγκρίσιμα με τα επίπεδα που παρατηρούνται με τις μεσαίες δόσεις οιστραδιόλης. Το κατά πόσον η χορήγηση δύο φορές την εβδομάδα (συνοδευόμενη από υψηλή συστηματική έκθεση σε οιστρογόνα δύο φορές την εβδομάδα) συνεπάγεται μικρότερο κίνδυνο από την καθημερινή χορήγηση δεν είναι ακόμη γνωστό και αποτελεί σημαντικό παράγοντα ανησυχίας.

² Bousquet et al. EMAS clinical guide: Low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. Maturitas. 2012; 73: 171–174.

³ Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause, 2013. 20(9): 888-902

Από τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα προκύπτει ότι η οιστραδιόλη απορροφάται συστηματικά μετά από ενδοκολπική χορήγηση του Linoladiol N. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τη μελέτη SCO 5174 δείχνουν ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης 6 ώρες μετά τη χορήγηση (C_{max} 92,2 pg/ml) υπερβαίνουν κατά πολύ τα συνιστώμενα μετεμμηνοπαυσιακά επίπεδα, χωρίς να επανέρχονται στα επίπεδα της έναρξης 36 ώρες μετά τη χορήγηση (αντανακλώντας πιθανώς χαμηλότερα επίπεδα). Παρατηρήθηκαν επίσης μειώσεις στα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), γεγονός που δείχνει την ύπαρξη σχετικής συστημικής έκθεσης. ς.

Δεδομένου ότι η συστημική έκθεση που παρατηρείται με το Linoladiol N είναι υψηλότερη από αυτήν που αναφέρεται για άλλα προϊόντα που περιέχουν οιστραδιόλη και προορίζονται για ενδοκολπική χρήση, ο περιορισμός της διάρκειας της θεραπείας στις τέσσερις εβδομάδες θεωρείται κατάλληλο μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου, λαμβανομένων υπόψη των υφιστάμενων ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια και της αβεβαιότητας που περιβάλλει την προκαλούμενη από το επίμαχο προϊόν συστημική έκθεση του πληθυσμού-στόχου (μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) στην οιστραδιόλη.

Καθώς η συστημική έκθεση δεν απαιτείται ούτε δεν ενδείκνυται μέσω της τοπικής θεραπεία και εγείρει γνωστές και σοβαρές ανησυχίες, που αναγνωρίζονται για τη συστημική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Βάσει της υψηλότερης δόσης και της σημαντικής συστημικής έκθεσης στην οιστραδιόλη, το συγκεκριμένο προϊόν είναι πιο συγκρίσιμο, ως προς την ασφάλεια, με τα προϊόντα συστημικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Δεδομένου ότι η ατροφία του κόλπου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες λόγω της ανεπάρκειας οιστρογόνων είναι μια χρόνια κατάσταση, όπου η επανεμφάνιση των ενδείξεων και των συμπτωμάτων είναι αναμενόμενη όταν διακόπτεται η τοπική θεραπεία με οιστρογόνα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αύξησης του κινδύνου που συνδέεται με τα οιστρογόνα σε περίπτωση παρατεταμένης χρήσης του συγκεκριμένου προϊόντος. Για τον λόγο αυτό, η CHMP εισηγήθηκε αφενός τον περιορισμό της χρήσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων μόνο σε 4 εβδομάδες (μη επαναλαμβανόμενη χρήση) και, αφετέρου, σε περίπτωση επανεμφάνισης των συμπτωμάτων ατροφίας του κόλπου, την εξέταση του ενδεχομένου χρήσης εναλλακτικών θεραπειών με προϊόντα τοπικής χρήσης, είτε μη ορμονικά είτε προϊόντα που περιέχουν χαμηλή δόση οιστραδιόλης.

Η επιτροπή δέχθηκε το επιχείρημα του ΚΑΚ ότι αν και οι ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές κάνουν μεν διάκριση μεταξύ των συστημικών και των τοπικών θεραπειών με οιστρογόνα, με τις αμιγώς τοπικές θεραπείες να συνιστώνται για τη συγκεκριμένη πάθηση, δεν προβαίνουν σε σύσταση όμως αξιολόγησης των διαφόρων τοπικών θεραπειών. Κατά συνέπεια, η ένδειξη δεύτερης γραμμής που προτάθηκε στην αρχική γνώμη της CHMP, ήτοι η χρήση του Linadiol N μετά την αποτυχία τοπικής θεραπείας με χαμηλή δόση οιστραδιόλης, αν και υπονοείται, δεν περιέχεται ρητώς στις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές. Ως εκ τούτου, η επιτροπή συμφώνησε ότι θα μπορούσε να διατυπωθεί η ένδειξη «*θεραπεία της ατροφίας του κόλπου λόγω ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες*», βάσει των λόγων που επικαλέστηκε ο ΚΑΚ, υπό την προϋπόθεση του περιορισμού της διάρκειας χρήσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αποκλειστικά και μόνο στις 4 εβδομάδες (μη επαναλαμβανόμενη χρήση).

Για την εφαρμογή του περιορισμού της χρήσης, η CHMP ζήτησε την απόσυρση των συσκευασιών των 100g σε όλα τα κράτη μέλη στα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας τα προϊόντα, διότι το συγκεκριμένο μεγάλο μέγεθος συσκευασίας θεωρείται περιττό βάσει των νέων συστάσεων σχετικά με τη διάρκεια της χρήσης. Για την περαιτέρω ελαχιστοποίηση κάθε δυνητικού κινδύνου σχετικά με την ασφάλεια, ζητήθηκε από τους ΚΑΚ να υποβάλουν αναλυτικό σχέδιο το οποίο θα περιλαμβάνει επακριβείς σύντομες προθεσμίες για την προσαρμογή του μικρότερου μεγέθους συσκευασίας των 25g ώστε να προστεθεί συσκευή εφαρμογής, καθώς και για την απόσυρση των μεγεθών συσκευασίας των 35g και των 50g σε όλα τα κράτη μέλη στα οποία είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα τα προϊόντα.

Συνολική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

Οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για την ατροφία του κόλπου συνιστούν τη χρήση τοπικών οιστρογόνων χαμηλής δόσης, σε συνδυασμό με μη ορμονικά σκευάσματα λίπανσης ή ενυδάτωσης. Έχει αποδειχθεί ότι η κολπική θεραπεία με οιστρογόνα βελτιώνει τις ενδείξεις και τα συμπτώματα της ατροφίας του κόλπου. Βάσει του συνόλου των μέχρι στιγμής διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη 0,01% κατά βάρος, η CHMP επιβεβαίωσε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική, η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθέντων περιορισμών, προειδοποιήσεων και αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος, καθώς και της εφαρμογής των συμφωνηθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστραδιόλη 0,01% κατά βάρος για τοπική χρήση, καθώς και για τα προϊόντα συνδυασμού που περιέχουν οιστραδιόλη 0,005 % κατά βάρος και πρεδνιζολόνη 0,4 % κατά βάρος για τοπική χρήση.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων για τοπική χρήση, τα οποία αντλήθηκαν από κλινικές δοκιμές, φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας καθώς και τις απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) τόσο γραπτώς όσο και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων.
- Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστραδιόλη 0,01% κατά βάρος για τοπική χρήση, η επιτροπή έκρινε ότι υπό το φως των μέχρι στιγμής διαθέσιμων δεδομένων η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική για την επί του παρόντος εγκεκριμένη ένδειξη, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθέντων περιορισμών, προειδοποιήσεων και αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος, καθώς και της εφαρμογής των περαιτέρω συμφωνηθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Συγκεκριμένα, η θεραπεία χρησιμοποιείται για την ατροφία του κόλπου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η διάρκεια της δεν πρέπει να υπερβαίνει τις τέσσερις εβδομάδες και το προϊόν προορίζεται μόνο για ενδοκολπική χορήγηση. Επιπλέον, επικαιροποιήθηκαν οι αντενδείξεις και οι προειδοποιήσεις ώστε να ληφθούν υπόψη τόσο οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές και οι υφιστάμενες κλινικές γνώσεις σχετικά με την ασφάλεια της συστημικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, ιδίως όσον αφορά τον θρομβοεμβολισμό και τον καρκίνο του μαστού και του ενδομητρίου, αλλά και η γνωστή έλλειψη ακρίβειας των αυθόρμητων αναφορών.
- Η επιτροπή, για να διασφαλίσει ότι η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη 0,01% κατά βάρος για τοπική χρήση δεν υπερβαίνει τις τέσσερις εβδομάδες, ζήτησε την απόσυρση της συσκευασίας των 100g σε όλα τα κράτη μέλη στα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας τα προϊόντα. Επιπροσθέτως, ζητήθηκε από τους ΚΑΚ να υποβάλουν αναλυτικό σχέδιο το οποίο θα περιλαμβάνει επακριβείς σύντομες προθεσμίες για την προσαρμογή του μικρότερου μεγέθους συσκευασίας των 25g, καθώς και για την απόσυρση των μεγεθών συσκευασίας των 35g και των 50g σε όλα τα κράτη μέλη στα οποία είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα τα προϊόντα.

- Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστραδιόλη 0,005 % κατά βάρος και πρεδνιζολόνη 0,4 % κατά βάρος για τοπική χρήση, η επιτροπή έκρινε ότι, υπό το φως των μέχρι στιγμής διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια, τα προϊόντα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αρχική βραχυχρόνια εξωτερική θεραπεία οξέων και ήπιων δερματικών παθήσεων των εξωτερικών γυναικείων γεννητικών οργάνων μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών με συμπτώματα φλεγμονής, για τις οποίες ενδείκνυνται κορτικοστεροειδή ήπιας δράσης και οιστραδιόλη. Προτάθηκαν περιορισμοί, προειδοποιήσεις και άλλες αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, ώστε να αποτυπωθούν οι υφιστάμενες κλινικές γνώσεις σχετικά με την ασφάλεια της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, ιδίως όσον αφορά τον θρομβοεμβολισμό και τον καρκίνο του μαστού και του ενδομητρίου.
- Η επιτροπή είναι της γνώμης ότι, σύμφωνα με τις υφιστάμενες κλινικές γνώσεις σε ό,τι αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό οιστραδιόλης 0,005 % κατά βάρος και πρεδνιζολόνης 0,4 % κατά βάρος, το όφελος στη θεραπεία του σκληρού λειχήνα των γεννητικών οργάνων δεν υπερτερεί του κινδύνου, γεγονός που επιβάλλει τη διαγραφή αυτής της ένδειξης.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη 0,01% κατά βάρος για τοπική χρήση, όπως και η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν συνδυασμό οιστραδιόλης 0,005 % κατά βάρος και πρεδνιζολόνης 0,4 % κατά βάρος για τοπική χρήση, παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της τροποποίησης των όρων της άδειας κυκλοφορίας, συγκεκριμένα της συμπερίληψης των συμφωνηθέντων περιορισμών, προειδοποιήσεων και άλλων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος, καθώς και της εφαρμογής των συμφωνηθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, ανάλογα με την περίπτωση.