

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

На 4 април 2019 г. ЕК стартира процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска от PRAC да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (estradiol) (0,01 % w/w), и да издаде препоръка дали разрешението(ята) за употреба на тези продукти трябва да бъде(ат) продължено(и), изменено(и), спряно(спрени) или оттеглено(и).

На 16 януари 2020 г. PRAC прие препоръка, която след това беше разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Активното вещество на тези продукти е синтетичен 17 β -естрадиол, химически и биологично идентичен с ендогенен човешки естрадиол, който отговаря за първичните и вторичните женски полови белези. След вагинално приложение естрадиол се абсорбира от вагиналният епител, където причинява увеличение на броя на повърхностните и междинните клетки и намалява броя на базалните клетки. Предназначен е за облекчаване на симптомите на вагинална атрофия или на генитуринарния синдром в менопаузата, който се определя като комплекс от симптоми и признаци, свързани със спад на естрогена и други полови стероиди, включващи промени в големите/малките срамни устни, клитора, вагиналният вестибул/интроитус, вагината, уретрата и пикочния мехур.

Това преразглеждане беше започнато поради данни, показващи високо плазмено ниво на естрадиол (сравнено с нивата на естрадиол за продукти за системна хормонозаместителна терапия; ХЗТ), над референтните стойности на нивата на концентрациите на естрадиол в менопаузата, описани в литературата (от 10 до 50 pg/ml) след вагинално приложение за лекарствени продукти, съдържащи 100 микрограма естрадиол *на* грам.

На 4 април 2019 г. ЕК образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска от PRAC да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (0,01 % w/w), и да издаде препоръка дали разрешенията за употреба на тези продукти трябва да бъдат продължени, изменени, спрени или оттеглени.

В обхвата на процедурата попадат само лекарствени продукти за локална употреба (крем, емулсия), съдържащи естрадиол (0,01 % w/w).

Продуктите се предлагат в Австрия, България, Хърватия, Чешката република, Естония, Германия, Унгария, Латвия, Литва и Словакия.

На 9 декември 2019 г. притежател на разрешение за употреба (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) представи подробни основания за преразглеждане на препоръката на PRAC относно заключенията, направени във връзка с фармакокинетично проучване (проучване SCO 5109), приложимостта на основната информация за продуктите за хормонозаместителна терапия на продуктовата информация за лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (0,01 % w/w) и относно пропорционалността на препоръчаните от PRAC мерки за свеждане на риска до минимум.

Въз основа на всички налични данни и след като внимателно оцени основанията за преразглеждане, PRAC потвърди становището си, че системно излагане на естрадиол над нормалните стойности в периода след менопаузата след единична употреба на лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (0,01 % w/w), поражда сериозни съмнения относно рисковете за безопасността на тези продукти, тъй като нежеланите реакции, свързани

със системното излагане на естрадиол, не могат да бъдат изключени въз основа на наличните данни.

Наблюдава се значително увеличение на системния естрадиол до пет пъти над горната граница на референтните стойности на концентрациите на естрадиол след менопаузата от 10–20 pg/ml, както и увеличаване над горната референтна граница от 50 pg/ml. Освен това повишеният естрадиол над нивата от менопаузата се наблюдава до 36 часа след приложение.

Въпреки ограничените налични данни, тъй като не са извършени проучвания за определяне на дозата и е извършено само едно плацебо контролирано клинично изследване, за да се подпомогне ефикасността в ограничена група пациенти и с ограничена продължителност на употреба (4 седмици), се счита, че ефикасността е показана достатъчно добре спрямо плацебо за период от 4 седмици за разрешеното показание.

По отношение на безопасността, въпреки че е налице мащабна експозиция след пускането на пазара, не могат да се направят категорични заключения за профила на безопасност за повече от 4 седмици въз основа само на доклади за безопасността на отделни случаи и поради малкия брой докладвани случаи.

Същевременно това не може да се тълкува като потвърждение за липсата на риск. Предвид естеството на тези продукти (за локална употреба) и фактът, че те са на пазара от десетилетия, може да се очаква значително ниво на недостатъчно съобщаване на нежелани реакции. Предполага се, че повечето пациенти, лекувани с естрадиол 0,01 % w/w, са по-възрастни и страдат от свързани с това заболявания, които биха могли да направят по-малко вероятно идентифицирането на неблагоприятни въздействия като потенциално свързани с въздействието на естрадиол и да ги докладват.

В Eudravigilance са открити случаи, в които се докладва за системни нежелани реакции след локална употреба на крем, съдържащ естрадиол 0,01 % w/w.

В тези случаи бяха докладвани сериозни реакции главно за рискове, за които е известно, че са свързани с използването на естрадиол в системна хормонозаместителна терапия (рак на гърдата, мозъчно-съдови инциденти и удебеляване на ендометриума). В повечето от тези случаи обаче едновременно с друго лечение е използвана системна хормонозаместителна терапия, докато е било описано продължително използване на крем с висока концентрация на естрадиол. Въпреки това не можа да се изключи потенциалният кумулативен ефект на вагинален крем с естрадиол върху свързаните с хормонозаместителна терапия рискове.

По-голямата част от всички описания на клинични случаи съдържат няколко смущаващи фактори и не могат да бъдат изключени системни нежелани реакции, свързани само с лекарствени продукти, съдържащи 100 микрограма естрадиол на грам за интравагинална употреба.

Същевременно, поради известното ниво на недостатъчно съобщаване, особено за продукти за локална употреба, и като се има предвид целевата популация (жените след менопауза с много съпътстващи лекарства и рискови фактори), липсата на доклади без смущаващи фактори не може да се обясни като липса на риск. Освен това, сигналите за събития, представляващи интерес, например карцином, са по принцип трудни за идентифициране, особено с ограничен набор от данни. Въпреки че от наличните актуални докладвани данни не може да се установи съответен нов проблем по отношение на безопасността, не могат да се направят окончателни заключения относно безопасността на лекарствените продукти, съдържащи 0,01 % w/w естрадиол за локална употреба в условията след пускането на пазара.

Данните за безопасността от литературата също са изключително оскъдни. В единственото проучване (SCO 5174), при което са установени 83 несериозни нежелани реакции при 29 пациенти от лекувани 51 пациенти, е проведено само 4 седмици лечение. Освен това

дългосрочната експозиция на лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи 0,01 % w/w естрадиол, не е документирана. По-голямата част от съществуващите проучвания са насочени към продукти с естрадиол с ниски дози, които показват различни характеристики в сравнение с продуктите с естрадиол с високи дози. Като цяло, въпреки че прегледът на литературата не разкрива никакви нови опасения във връзка с безопасността, все още липсва информация за безопасността на лекарствените продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол 0,01 % w/w, когато се използват в дългосрочен план.

PRAC консултира ad-hoc експертна група от гинеколози и представители на пациентите относно клиничната употреба на тези лекарствени продукти, както и относно продължителността на тяхното използване. Като цяло експертите се съгласиха, че локалното използване на продукти с високо съдържание на естрадиол за лечение на вагинална атрофия при жени след менопауза, ако се използват изобщо, се разглежда като ограничена терапевтична възможност от втора линия, с несигурни ползи и рискове в сравнение с продуктите за локална употреба с ниски дози. Освен това експертите бяха на мнение, че използването на тези препарати за локална употреба във високи дози следва да бъде ограничено до максимум 4 седмици, по-специално като се имат предвид достигнатите системни нива на излагане и много ограничените налични данни относно профила на безопасност на по-дългосрочната употреба.

С оглед на горните елементи, по-специално сериозността на нежеланите ефекти, свързани със системното излагане на естрадиол (напр. риск от венозна тромбоемболия, инсулт, рак на яйчниците, карцином на ендометриума и фактът, че тези лекарствени продукти са предназначени да действат локално и при предвидената употреба (локално лечение на симптоми на вагинална атрофия поради дефицит на естроген), PRAC потвърди становището си, че употребата на тези лекарствени продукти следва да бъде ограничена до еднократно лечение в срок до 4 седмици.

Ако симптомите продължат след период от 4 седмици, следва да се разгледат алтернативни терапии.

PRAC оцени също адекватността на размерите на опаковките на продуктите и стигна до заключението, че размерът на опаковката от 25 g е подходящ размер за 4-седмичния цикъл на лечение. Размерите на опаковките над 25 g биха могли да доведат до по-дълга употреба на продукта за период над 4 седмици и следователно такива размери на опаковката не следва да се разрешават.

PRAC също така поиска информацията за продукта да се актуализира, като се вземат под внимание настоящите клинични познания относно безопасността на естрогенните продукти за вагинално приложение, при които системното излагане на естроген е по-високо от нормалните стойности в периода след менопаузата, особено по отношение на свързаните с тях рискове като тромбоемболия, рак на гърдата и ендометриума. Информацията за продукта трябва да следва елементите за естрогенни продукти за вагинално приложение, чието системно излагане на естроген е по-високо от нормалните стойности в периода след менопаузата, в съответствие с информацията за основния продукт относно продуктите за хормонозаместителна терапия. В информацията за продукта се разглежда достатъчно ясно разграничението в точка 4.8 от КХП между нежеланите събития, докладвани за тези продукти, и нежеланите събития, наблюдавани като ефект за терапевтичния клас върху лечението с хормонозаместителна терапия.

За да се повиши осведомеността на здравните специалисти и пациентите относно ограничената продължителност на употреба до 4 седмици, PRAC изисква да бъде включено предупреждение във външната и вътрешната опаковка на лекарствените продукти. Освен това силата на продуктите трябва да се показва и в микрограма *на* грам крем/емулсия.

Също така беше постигнато споразумение за пряка комуникация с медицинските специалисти заедно с план за комуникация, с цел информиране на съответните медицински специалисти за новите препоръки и съгласуваните мерки за свеждане на риска до минимум.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (0,01 % w/w),
- PRAC разгледа съвкупността от предоставените данни по отношение на риска от нежелани реакции поради системната абсорбция на естрадиол. Това включва отговорите, предоставени от притежателите на разрешения за употреба, публикуваната литература, спонтанното докладване, както и резултатите от ad-hoc експертна група от гинеколози и представители на пациентите. PRAC разгледа също основанията, представени от един ПРУ (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) като основа за искането им за преразглеждане на препоръката на PRAC,
- PRAC счита, че ефикасността на лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (0,01 % w/w), е доказана в достатъчна степен спрямо плацебо за период от 4 седмици за лечението на симптоми на вагинална атрофия поради недостиг на естроген при жени след менопауза,
- с оглед на наличните към момента данни PRAC заключава, че е налице системно излагане, което е по-високо от нормалните стойности в периода след менопаузата, след приложение на лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (0,01 % w/w), което дава основание за мерки за свеждане на риска до минимум,
- PRAC отбелязва, че данните за безопасността и ефикасността за лечение над 4 седмици, както и многократната употреба на лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (0,01 % w/w), са липсващи или изключително ограничени. Следователно, предвид ограничаването на данните, системното излагане на естрадиол над нормалните стойности в периода след менопаузата на тези продукти и рисковете, свързани със системното излагане на естроген, тези продукти следва да се използват само за единичен период на лечение до максимум 4 седмици,
- PRAC стигна също до заключението, че информацията за продукта трябва да се актуализира, като се вземат под внимание настоящите клинични познания относно безопасността на естрогенните продукти за вагинално приложение, при които системното излагане на естроген е по-високо от нормалните стойности след периода на менопаузата, особено по отношение на свързаните рискове като тромбоемболия, рак на гърдата и ендометриума,
- за да се сведе до минимум рискът от продължително или повторно използване и за да се гарантира, че пациентите се придържат към препоръчителната продължителност на употреба, максималният размер на опаковката на разрешен лекарствен продукт не трябва да превишава 25 g,
- на последно място PRAC заключава, че информацията за продукта следва да бъде актуализирана, за да се повиши осведомеността относно силата на тези лекарствени продукти и максималния период на лечение. Също така се постигна споразумение за

пряка комуникация с медицинските специалисти, за да се подчертае ограничената употреба и предупрежденията, както и сроковете за разпространението му.

С оглед на гореизложеното PRAC заключава, че предвид наличните данни, включително подробните основания, представени от Dr. August Wolff GmbH & Co. KG по време на фазата на преразглеждане, съотношението полза/риск за лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (0,01 % w/w), остава благоприятно, при условие че бъдат въведени промени в информацията за продукта и други мерки за свеждане на риска до минимум, както е описано в настоящата препоръка.

Становище на CMDh

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (0,01 % w/w), остава благоприятно при условията на измененията в продуктовата информация, описани по-горе.

Поради това CMDh препоръчва изменението в условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти за локална употреба, съдържащи естрадиол (0,01 % w/w).