

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Evropská komise dne 4. dubna 2019 zahájila postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) a o vydání doporučení, zda má být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Výbor PRAC přijal dne 16. ledna 2020 doporučení, jež bylo poté v souladu s čl. 107k směrnice 2001/83/ES posouzeno koordinační skupinou CMDh.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Léčivou látkou v těchto přípravcích je syntetický 17 β -estradiol, chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem, který je zodpovědný za primární a sekundární ženské pohlavní znaky. Po vaginální aplikaci je estradiol absorbován vaginálním epitelem, ve kterém způsobuje nárůst počtu povrchových a intermediárních buněk a snížení počtu bazálních buněk. Je určen ke zmírnění příznaků vaginální atrofie nebo genitourinárního syndromu v menopauze, který je definován jako soubor subjektivních a objektivních příznaků spojených se snížením estrogenu a dalších pohlavních steroidů a který zahrnuje změny v oblasti labia majora/minora, klitorisu, vestibulu / poševního vchodu, vaginy, močové trubice a močového měchýře.

Tento postup přezkoumání byl zahájen poté, co údaje ukázaly vysokou plazmatickou hladinu estradiolu (srovnatelnou s hladinou estradiolu u přípravků pro systémovou hormonální substituční terapii) nacházející se nad referenčním rozmezím hodnot postmenopauzální sérové hladiny estradiolu popsaném v literatuře (od 10 do 50 pg/ml) po vaginálním podání léčivých přípravků obsahujících 100 mikrogramů estradiolu na gram.

Evropská komise dne 4. dubna 2019 zahájila postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) a o vydání doporučení, zda mají být příslušná rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Rozsah tohoto postupu je omezen na léčivé přípravky pro topické použití (krém, emulze) obsahující estradiol (0,01 % hmotn.).

Tyto přípravky jsou na trhu v Rakousku, Bulharsku, Chorvatsku, České republice, Estonsku, Německu, Maďarsku, Lotyšsku, Litvě a na Slovensku.

Dne 9. prosince 2019 jeden z držitelů rozhodnutí o registraci (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) předložil podrobné důvody pro přezkoumání doporučení výboru PRAC týkající se závěrů učiněných ohledně farmakokinetické studie (studie SCO 5109), aplikovatelnosti základních informací o přípravku uvedených u přípravků pro hormonální substituční terapii na informace o přípravku pro léčivé přípravky pro topické použití obsahující estradiol (0,01 % hmotn.) a ohledně opatření k minimalizaci rizik doporučených výborem PRAC.

Na základě všech dostupných údajů a poté, co pečlivě posoudil důvody pro přezkoumání, setrval výbor PRAC na svém stanovisku, že systémová expozice estradiolu nad normální postmenopauzální rozmezí po jednorázovém podání léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) vede k závažným obavám ohledně bezpečnostních rizik těchto přípravků, neboť na základě dostupných údajů nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené se systémovou expozicí estradiolu.

Bylo skutečně pozorováno významné zvýšení systémového estradiolu na pětinasobek horní hranice referenčních postmenopauzálních hladin estradiolu v séru 10–20 pg/ml a rovněž zvýšení nad horní

referenční hranici 50 pg/ml. Zvýšenou hladinu estradiolu nad menopauzální hodnoty lze navíc pozorovat až 36 hodin po podání.

Navzdory omezeným dostupným údajům, neboť nebyly provedeny žádné studie ke stanovení vhodné dávky a byla provedena pouze jedna placebem kontrolovaná klinická studie na podporu účinnosti u omezené skupiny pacientek a s omezenou dobou používání (4 týdny), se účinnost ve schválené indikaci považuje za dostatečně prokázanou v porovnání s placebem po dobu 4 týdnů léčby.

Z hlediska bezpečnosti nelze navzdory široké expozici přípravkům po jejich uvedení na trh učinit žádné definitivní závěry ohledně bezpečnostního profilu při používání déle než 4 týdny pouze na základě hlášení individuálních bezpečnostních případů a vzhledem k nízkému počtu hlášených případů.

Tuto skutečnost však nelze interpretovat jako ujištění o nepřítomnosti rizika. Vzhledem k povaze těchto přípravků (topické) a skutečnosti, že jsou na trhu již po desetiletí, lze očekávat značnou míru nedostatečného oznamování nežádoucích účinků těchto léčivých přípravků. Předpokládá se, že většina pacientek léčených estradiolem 0,01 % hmotn. bude vyššího věku a bude trpět základními onemocněními, což by mohlo snížit pravděpodobnost identifikace nežádoucích účinků jako potenciálně spojených s expozicí estradiolu a jejich nahlášení.

V databázi EudraVigilance byly identifikovány případy hlášení systémových nežádoucích účinků po topickém podání krému s estradiolem 0,01 % hmotn.

V těchto případech byly hlášeny převážně závažné účinky týkající se rizik, o nichž je známo, že jsou spojena s používáním estradiolu při hormonální substituční terapii (rakovina prsu, cévní mozkové příhody a ztlustění endometria). Ve většině z těchto případů však byla souběžně užívána hormonální substituční terapie, zatímco bylo předepsáno dlouhodobé používání krému s vysokou koncentrací estradiolu. Nebylo však možné vyloučit potenciální přídatný účinek vaginálního krému s estradiolem k rizikům spojeným s hormonální substituční terapií.

Ve většině všech hlášených případů bylo přítomno několik zavádějících faktorů a systémové nežádoucí účinky spojené pouze s léčivými přípravky pro intravaginální použití obsahujícími 100 mikrogramů estradiolu na gram nelze vyloučit. Nicméně vzhledem k známé skutečnosti nedostatečného oznamování, zejména v případě topických přípravků, a s ohledem na cílovou populaci (postmenopauzální ženy s mnoha souběžně užívanými léky a rizikovými faktory) nelze nepřítomnost nezkreslených hlášení vysvětlovat jako nepřítomnost rizika. Navíc je obecně obtížné identifikovat signály týkající se příhod, které jsou předmětem zájmu, jako je karcinom, zejména při omezeném souboru údajů. Ačkoli nebylo možné identifikovat žádnou významnou novou bezpečnostní obavu na základě nyní dostupných hlášených údajů, vzhledem k jejich nedostatku není možné učinit definitivní závěry ohledně bezpečnosti léčivých přípravků pro topické použití obsahujících 0,01% hmotn. estradiol v situaci po uvedení přípravku na trh.

Údaje o bezpečnosti pocházející z literatury jsou rovněž velmi kusé. Jediná studie (SCO 5174), ve které bylo identifikováno 83 nezávažných nežádoucích účinků léčivého přípravku u 29 pacientek z 51 léčených pacientek, zkoumala pouze 4 týdny léčby. Kromě toho není zdokumentována dlouhodobá expozice léčivým přípravkům pro topické použití obsahujícím 0,01% hmotn. estradiol. Většina stávajících studií byla zaměřena na přípravky s nízkou dávkou estradiolu, které vykazovaly odlišné vlastnosti než vysokodávkové přípravky s estradiolem. Ačkoli přezkum literatury neodhalil žádnou novou bezpečnostní obavu, celkově přetrvává nedostatek informací o bezpečnosti léčivých přípravků pro topické použití obsahujících 0,01% hmotn. estradiol při dlouhodobém používání.

Výbor PRAC se poradil s ad hoc expertní skupinou gynekologů a zástupců pacientek o klinickém používání těchto léčivých přípravků a rovněž o délce jejich používání. Odborníci se celkově shodli na tom, že na topické použití přípravků obsahujících estradiol o vysoké síle k léčbě vaginální atrofie u postmenopauzálních žen se, pokud se vůbec používají, nahlíží jako na omezenou léčebnou možnost

druhé linie s nejistými přínosy a riziky v porovnání s nízkodávkovými topickými přípravky. Kromě toho byli odborníci toho názoru, že použití těchto vysokodávkových přípravků s topickým podáním by mělo být omezeno na maximálně 4 týdny, zejména s ohledem na dosažené hladiny systémové expozice a na velmi omezené dostupné údaje týkající se bezpečnostního profilu dlouhodobého používání.

Ve světle výše uvedených informací, zejména závažnosti nežádoucích účinků spojených se systémovou expozicí estradiolu (např. riziko žilní tromboembolie, mozkové příhody, rakoviny vaječníku, endometriálního karcinomu), a skutečnosti, že tyto léčivé přípravky mají působit lokálně, a zamýšleného použití (topická léčba příznaků vaginální atrofie v důsledku nedostatku estrogenu) setrval výbor PRAC na svém stanovisku, že použití těchto přípravků má být omezeno na jednorázovou léčbu po dobu nanejvýš 4 týdnů.

Přetrvávají-li příznaky i po 4 týdnech, je nutné zvážit alternativní terapie.

Výbor PRAC rovněž zhodnotil přiměřenost velikosti balení přípravků a usoudil, že velikost balení 25 g je adekvátní velikostí pro 4týdenní léčebný cyklus. Velikosti balení větší než 25 g by mohly vést k používání přípravku déle než 4 týdny, a proto by tyto velikosti balení neměly být schváleny.

Výbor PRAC rovněž požadoval, aby byly aktualizovány informace o přípravku s ohledem na stávající klinické poznatky o bezpečnosti estrogenových přípravků pro vaginální podání, u kterých dochází k vyšší systémové expozici estrogenu, než je normální postmenopauzální rozpětí, zejména s ohledem na související rizika, jako jsou tromboembolické příhody, rakovina prsu a endometriální karcinom. Informace o přípravku by se měly řídit prvky pro estrogenové přípravky pro vaginální podání, u kterých dochází k vyšší systémové expozici estrogenu, než je normální postmenopauzální rozpětí, v souladu se základními informacemi o přípravku pro přípravky hormonální substituční terapie. Rozlišení mezi nežádoucími příhodami hlášenými pro tyto přípravky a nežádoucími příhodami, které byly pozorovány jako účinek skupiny léčiv u hormonální substituční terapie, v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku se považovalo za dostatečně jasné v informacích o přípravku.

Ke zvýšení povědomí mezi zdravotnickými pracovníky a pacienty ohledně omezení doby používání na 4 týdny požadoval výbor PRAC, aby bylo do vnějšího a vnitřního obalu těchto léčivých přípravků začleněno upozornění v rámečku (tzv. „boxed warning“). Kromě toho by měla být síla přípravků uvedena rovněž v mikrogramech na gram krému/emulze.

Dále bylo schváleno přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům a plán komunikace za účelem informování příslušných zdravotnických pracovníků o nových doporučeních a opatřeních k minimalizaci rizik.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky pro topické použití obsahující estradiol (0,01 % hmotn.).
- Výbor PRAC přezkoumal veškeré předložené údaje s ohledem na riziko nežádoucích účinků léčivého přípravku v důsledku systémové absorpce estradiolu. Tyto údaje zahrnují odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci, publikovanou literaturu, spontánní hlášení a rovněž výsledek konzultace ad hoc expertní skupiny gynekologů a zástupců pacientů, Výbor PRAC rovněž zvážil důvody předložené jedním držitelem rozhodnutí o registraci (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) na základě jeho žádosti o přezkoumání doporučení výboru PRAC.

- Výbor PRAC usoudil, že účinnost léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) byla dostatečně prokázána v porovnání s placebem po dobu 4 týdnů léčby při léčbě příznaků vaginální atrofie v důsledku nedostatku estrogenu u žen po menopauze.
- Ve světle aktuálně dostupných údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že po topickém použití léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) dochází k systémové expozici nad normální postmenopauzální rozmezí, což vyžaduje zavedení opatření na minimalizaci rizik.
- Výbor PRAC zaznamenal, že údaje o bezpečnosti a účinnosti léčby delší než 4 týdny a rovněž opakovaného používání léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) buď chybí, nebo jsou velmi omezené. Proto, s ohledem na omezené údaje, systémovou expozici estradiolu nad normální postmenopauzální rozmezí u těchto přípravků a rizika spojená se systémovou expozicí estrogenu, by se tyto přípravky měly používat pouze po dobu jediného léčebného období maximálně 4 týdny dlouhého.
- Výbor PRAC rovněž usoudil, že je nutné aktualizovat informace o přípravku s ohledem na stávající klinické poznatky o bezpečnosti estrogenových přípravků pro vaginální podání, u kterých dochází k vyšší systémové expozici estrogenu, než je normální postmenopauzální rozpětí, zejména s ohledem na rizika tromboembolických příhod, rakoviny prsu a endometriálního karcinomu.
- K minimalizaci rizika dlouhodobého nebo opakovaného používání a k zajištění dodržování doporučené doby používání pacientkami by neměla maximální velikost balení léčivého přípravku přesáhnout 25 g.
- A nakonec výbor PRAC usoudil, že je zapotřebí aktualizovat informace o přípravku, aby se zvýšilo povědomí o síle těchto léčivých přípravků a o maximální délce období léčby. Kromě toho se výbor shodl na přímém sdělení zdravotnickým pracovníkům za účelem zdůraznění omezeného používání a upozornění, spolu s časovými lhůtami pro jeho distribuci.

Ve světle výše uvedených skutečností a s ohledem na dostupné údaje, včetně podrobného zdůvodnění předloženého společností Dr. August Wolff GmbH & Co. KG během fáze přezkumu, dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) zůstává příznivý pod podmínkou provedení změn v informacích o přípravku a dalších opatření k minimalizaci rizik, jak je popsáno v tomto doporučení.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Celkové shrnutí

Skupina CMDh tudíž nadále považuje poměr přínosů a rizik léčivých přípravků pro topické použití obsahujících estradiol (0,01 % hmotn.) za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše popsané změny.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky pro topické použití obsahující estradiol (0,01 % hmotn.).