

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Le 4 avril 2019, la CE a lancé une procédure en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments à usage topique contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p), et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des/de l'autorisation(s) de mise sur le marché des produits concerné(s).

Le PRAC a adopté une recommandation le 16 janvier 2020, qui a ensuite été examinée par le CMDh, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

## Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le principe actif de ces produits est l'œstradiol-17 $\beta$  de synthèse, chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain, qui est responsable des caractéristiques sexuelles primaires et secondaires des femmes. Après application vaginale, l'œstradiol est absorbé par l'épithélium vaginal où il provoque une augmentation du nombre de cellules superficielles et intermédiaires et une diminution du nombre de cellules basales. Il est destiné à soulager les symptômes de l'atrophie vaginale ou du syndrome génito-urinaire de la ménopause, qui se définissent comme un ensemble de symptômes et de signes associés à une diminution du taux d'œstrogènes et des autres stéroïdes sexuels, se traduisant par des modifications des grandes et des petites lèvres, du clitoris, du vestibule et de l'introitus, du vagin, de l'urètre et de la vessie.

Cet examen a été lancé à la suite de données ayant montré un niveau plasmatique élevé d'œstradiol (comparable au niveau d'œstradiol de produits destinés à un traitement hormonal substitutif systémique; THS), supérieur aux valeurs de référence post-ménopausiques de l'œstradiol sérique décrites dans la littérature (de 10 à 50 pg/ml), après administration vaginale de médicaments contenant 100 microgrammes d'œstradiol *par* gramme.

Le 4 avril 2019, la CE a lancé une procédure en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments à usage topique contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p), et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le champ d'application de cette procédure est limité aux médicaments à usage topique contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p) (crème, émulsion).

Les produits sont commercialisés en Allemagne, en Autriche, en Bulgarie, en Croatie, en Estonie, en Hongrie, en Lettonie, en Lituanie, en République tchèque et en Slovaquie.

Le 9 décembre 2019, un titulaire de l'AMM (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) a soumis des motifs détaillés pour le réexamen de la recommandation du PRAC concernant les conclusions tirées de l'étude pharmacocinétique (étude SCO 5109), l'applicabilité des informations essentielles sur les produits de THS aux informations sur les médicaments à usage topique contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p) et sur la proportionnalité des mesures de minimisation des risques recommandées par le PRAC.

Sur la base de toutes les données disponibles et après avoir soigneusement évalué les motifs de réexamen, le PRAC a maintenu sa position selon laquelle l'exposition systémique à l'œstradiol au-dessus de la plage post-ménopausique normale après une seule administration de médicaments à usage topique contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p) soulève de sérieux doutes quant aux risques de sécurité de ces produits, car les effets indésirables associés à une exposition systémique à l'œstradiol ne peuvent être exclus sur la base des données disponibles.

En effet, une augmentation significative du taux d'œstradiol systémique dépassant de cinq fois la limite supérieure des taux sériques d'œstradiol post-ménopausique de référence de 10-20 pg/ml a été observée, ainsi que le dépassement de la limite supérieure de référence de 50 pg/ml. En outre, des taux d'œstradiol élevés dépassant ceux de la ménopause sont observés jusqu'à 36 heures après l'administration.

Malgré les données limitées disponibles, car aucune étude de dosage n'a été réalisée et seule une étude clinique contrôlée par placebo a été effectuée pour étayer l'efficacité dans un groupe limité de patientes et avec une durée d'utilisation limitée (de 4 semaines), l'efficacité est considérée comme suffisamment démontrée par rapport au placebo sur une période de 4 semaines de traitement dans l'indication autorisée.

En matière d'innocuité, bien qu'il y ait une exposition importante après la mise sur le marché, aucune conclusion définitive concernant le profil d'innocuité au-delà de 4 semaines ne peut être tirée sur la base des seules observations individuelles de pharmacovigilance et en raison du faible nombre de cas signalés.

Toutefois, cela ne peut pas être interprété comme une garantie d'absence de risque. Étant donné la nature de ces produits (usage topique) et le fait qu'ils sont sur le marché depuis des décennies, on peut s'attendre à un niveau considérable de sous-déclaration des effets indésirables des médicaments. La plupart des patientes traitées par l'œstradiol 0,01 % p/p sont censées être plus âgées et souffrir de maladies sous-jacentes, ce qui pourrait rendre moins probables l'identification et la déclaration d'effets indésirables potentiellement liés à l'exposition à l'œstradiol.

Des rapports d'Eudravigilance font état de cas d'effets indésirables systémiques après une application topique de crème contenant 0,01 % p/p d'œstradiol.

Dans ces cas, les réactions graves signalées se rapportaient principalement à des risques connus associés au suivi d'un THS systémique à base d'œstradiol (cancer du sein, accidents vasculaires cérébraux et épaississement de l'endomètre). Cependant, dans la plupart de ces cas, un THS systémique a été pratiqué en même temps que l'utilisation d'une crème à base d'œstradiol à haute concentration, utilisée à long terme. Quoiqu'il en soit, il ne peut être exclu un effet additif potentiel des crèmes vaginales contenant de l'œstradiol aux risques associés à un THS.

La majorité des rapports de cas présentent plusieurs facteurs de confusion, et les effets indésirables systémiques liés uniquement aux médicaments contenant 100 microgrammes d'œstradiol par gramme pour un usage intravaginal ne peuvent être exclus. Toutefois, en raison de la sous-déclaration avérée, en particulier pour les produits à usage topique, et compte tenu de la population cible (femmes ménopausées prenant de nombreux médicaments et facteurs de risque concomitants), l'absence de rapports sans facteurs de confusion ne peut être interprétée comme une absence de risque. En outre, des signaux pour les événements d'intérêt, tels que le carcinome, sont en général difficiles à identifier, surtout avec un ensemble de données limité. Bien qu'aucun nouveau problème particulier de sécurité n'ait pu être identifié à partir des données actuellement disponibles compte tenu de leur rareté, il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives sur la sécurité des médicaments à usage topique contenant 0,01 % p/p d'œstradiol lors de leur commercialisation.

Les données de sécurité provenant de la littérature sont également extrêmement rares. La seule étude (SCO 5174) ayant identifié 83 effets indésirables sans gravité chez 29 patientes traitées sur 51 ne portait que sur 4 semaines de traitement. En outre, l'exposition à long terme aux médicaments à usage topique contenant 0,01 % p/p d'œstradiol n'est pas documentée. La majorité des études existantes se sont concentrées sur les produits à faible dose d'œstradiol qui présentaient des caractéristiques différentes de ceux à dose plus élevée. Dans l'ensemble, bien que l'analyse de la littérature n'ait pas révélé de nouveaux problèmes de sécurité, il y a toujours un manque

d'informations sur la sécurité des médicaments à usage topique contenant 0,01 % p/p d'œstradiol lors de leur utilisation à long terme.

Le PRAC a consulté un groupe d'experts ad hoc composé de gynécologues et de représentants des patientes sur l'utilisation clinique de ces médicaments ainsi que sur la durée de leur utilisation. Dans l'ensemble, les experts ont convenu que l'utilisation topique de produits à forte teneur en œstradiol pour le traitement de l'atrophie vaginale chez les femmes post-ménopausées, pour autant qu'ils soient utilisés, est une option thérapeutique limitée de deuxième choix, avec des avantages et des risques incertains par rapport à des produits topiques à faible teneur. En outre, les experts ont estimé que l'utilisation de ces préparations à forte dose en application topique devrait être limitée à un maximum de 4 semaines, compte tenu notamment des niveaux d'exposition systémique atteints et des données très limitées disponibles concernant le profil de sécurité d'une utilisation à plus long terme.

Compte tenu des éléments ci-dessus, en particulier de la gravité des effets indésirables associés à une exposition systémique à l'œstradiol (par exemple, risque de thromboembolie veineuse, d'accident vasculaire cérébral, de cancer ovarien, de carcinome endométrial), du fait que ces médicaments sont destinés à agir localement et de l'utilisation prévue (traitement topique des symptômes d'atrophie vaginale due à une carence en œstrogènes), le PRAC a maintenu sa position selon laquelle l'utilisation de ces produits devrait être limitée à un seul traitement ne dépassant pas 4 semaines.

Si les symptômes persistent au-delà de 4 semaines, des thérapies alternatives doivent être envisagées.

Le PRAC a également évalué l'adéquation des formats des boîtes des produits et a conclu que la boîte de 25 g est de taille adaptée à un cycle de traitement de 4 semaines. Des conditionnements de plus de 25 g pourraient entraîner une utilisation plus longue du produit, au-delà de 4 semaines, et ces conditionnements ne devraient donc pas être autorisés.

Le PRAC a également demandé que les informations sur le produit soient mises à jour en tenant compte des connaissances cliniques actuelles sur la sécurité des produits à base d'œstrogènes pour application vaginale dont l'exposition systémique à l'œstrogène est supérieure à celle de la population post-ménopausée normale, notamment en tenant compte des risques associés tels que les événements thromboemboliques, les cancers du sein et de l'endomètre. Les informations sur le produit doivent reprendre les éléments concernant les produits à base d'œstrogènes pour application vaginale pour lesquels une exposition systémique aux œstrogènes est supérieure à celle de la plage post-ménopausique normale, en accord avec les informations de base sur le produit relatives aux produits de THS. Dans la section 4.8 du RCP, la distinction entre les effets indésirables signalés pour ces produits et les effets indésirables observés en tant qu'effets indésirables relatifs à la classe des THS a été jugée suffisamment claire dans les informations sur le produit.

Afin de sensibiliser les professionnels de santé et les patientes à la limitation à 4 semaines de la durée d'utilisation, le PRAC a demandé qu'un encadré de mise en garde soit placé sur l'emballage extérieur et intérieur des médicaments. En outre, la concentration des produits doit également être indiquée en microgrammes *par* gramme de crème ou d'émulsion.

Une communication directe avec les professionnels de santé a également été convenue, conjointement à un plan de communication, pour informer les professionnels de santé concernés des nouvelles recommandations et mesures de minimisation des risques.

## Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p) à usage topique.
- Le PRAC a examiné la totalité des données soumises en ce qui concerne le risque d'effets indésirables des médicaments dû à une absorption systémique de l'œstradiol. Cela inclut les réponses soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, la littérature publiée, les rapports spontanés, ainsi que les résultats d'un groupe d'experts ad hoc composé de gynécologues et de représentants des patientes. Le PRAC a également pris en considération les motifs soumis par un titulaire d'autorisation de mise sur le marché (Dr. August Wolf, GmbH & Co. KG) comme base de sa demande de réexamen de la recommandation du PRAC.
- Le PRAC a estimé que l'efficacité des médicaments contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p) à usage topique a été suffisamment démontrée par rapport à un placebo sur une période de 4 semaines de traitement dans le traitement des symptômes de l'atrophie vaginale due à une carence en œstrogènes chez les femmes ménopausées.
- Au vu des données actuellement disponibles, le PRAC a conclu qu'il existe une exposition systémique supérieure à la plage post-ménopausique normale après l'utilisation topique de médicaments contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p) à usage topique, justifiant des mesures de minimisation des risques.
- Le PRAC a noté que les données sur la sécurité et l'efficacité des traitements de plus de 4 semaines ainsi que sur l'utilisation répétée de médicaments contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p) à usage topique sont soit absentes soit extrêmement limitées. Par conséquent, étant donné la limitation des données, l'exposition systémique à l'œstradiol au-dessus de la plage post-ménopausique normale de ces produits et les risques associés à l'exposition systémique aux œstrogènes, ces produits ne doivent être utilisés que pour une seule période de traitement ne dépassant pas 4 semaines au maximum.
- Le PRAC a également conclu que les informations sur le produit doivent être mises à jour en tenant compte des connaissances cliniques actuelles sur la sécurité des produits à base d'œstrogènes pour application vaginale dont l'exposition systémique à l'œstrogène est supérieure à celle de la population post-ménopausée normale, notamment en tenant compte des risques d'événements thromboemboliques, de cancers du sein et de l'endomètre.
- Pour minimiser le risque d'une utilisation prolongée ou répétée et pour garantir que les patientes respectent la durée d'utilisation recommandée, la taille maximale de l'emballage du médicament autorisé ne doit pas dépasser 25 g.
- Enfin, le PRAC a conclu que les informations sur les produits devraient être mises à jour afin de sensibiliser davantage au dosage de ces médicaments et à la durée maximale du traitement. En outre, il a été convenu d'informer directement les professionnels de santé des restrictions d'utilisation et des avertissements, ainsi que des délais d'information.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu, au vu des données disponibles, y compris les motifs détaillés présentés par Dr. August Wolff GmbH & Co. KG, durant la phase de réexamen, que le rapport bénéfice/risque des médicaments à usage topique contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p) reste favorable sous réserve de modifications des informations sur le produit et des autres mesures visant à réduire les risques au minimum décrites dans la présente recommandation.

**Position du CMDh**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

***Conclusion générale***

Par conséquent, le CMDh considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments à usage topique contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p) reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Le CMDh recommande donc la modification des conditions régissant les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage topique contenant de l'œstradiol (0,01 % p/p).