

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2019. április 4-én az Európai Bizottság eljárást kezdeményezett a 2001/83/EC irányelv 31. cikke szerint, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a helyi alkalmazásra szánt, ösztadioltartalmú (0,01% w/w) készítmények előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a forgalombahozatali engedély(ek)e)t fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2020. január 16-án a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Ezen készítmények hatóanyaga a 17 β -ösztadiol, amely kémiaiilag és biológiailag megegyezik az endogén humán ösztadiollal, amely az elsődleges és másodlagos női nemi jellegekért felel. Hüvelyi alkalmazást követően az ösztadiol felszívódik a hüvely epitéliumába, ahol a felszíni és intermedier sejtek számának növekedését, valamint a bazális sejtek számának csökkenését eredményezi. A gyógyszert a menopauzában jelentkező hüvelyatrófia vagy urogenitális szindróma tüneteinek enyhítésére szánták. Ez az állapot az ösztrogén és más nemi szteroidok szintjének csökkenéséhez társuló panaszok és tünetek együttese, amelyek a nagyajkak és kisajkak, a csikló, a hüvelytornác/hüvelybemenet, a hüvely, a húgycső és a húgyhólyag elváltozásait foglalják magukba.

Ezt a felülvizsgálatot azon adatok miatt kezdeményezték, amelyek magas ösztadiol plazmaszintet (a szisztémás hormonpótló kezelésre használt készítmények ösztadiolszintjéhez hasonló koncentrációt) mutattak a 100 mikrogramm/gramm ösztadiol tartalmú gyógyszerek hüvelyben történő alkalmazását követően, amely meghaladta a szakirodalomban a posztmenopauzális szérum ösztadiolszintet (10-50 pg/ml).

Ezért 2019. április 4-én az EB a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a helyi alkalmazásra szánt, ösztadioltartalmú (0,01% w/w) készítmények előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A jelen eljárás hatálya a helyi alkalmazásra szánt (krém, emulzió), ösztadioltartalmú (0,01% w/w) készítményekre korlátozódik.

A készítményeket Ausztriában, Bulgáriában, a Cseh Köztársaságban, Észtországban, Horvátországban, Lettországban, Litvániában, Németországban és Szlovákiában forgalmazzák.

2019. december 9-én a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) részletes indoklást nyújtott be a PRAC ajánlásának felülvizsgálatára vonatkozóan, a farmakokinetikai vizsgálattal (SCO 5109. számú vizsgálat) kapcsolatosan levont következtetések, a szisztémás hormonpótló kezelésre alkalmazott gyógyszerek alap terméktájékoztatójának a helyi alkalmazásra szánt, ösztadioltartalmú (0,01% w/w) gyógyszerek terméktájékoztatója vonatkozásában történő felhasználhatósága, valamint a PRAC által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések arányossága tekintetében.

A rendelkezésre álló adatok alapján, illetve a felülvizsgálatra vonatkozó indoklás gondos áttekintését követően a PRAC fenntartotta álláspontját, miszerint a helyi alkalmazásra szánt, ösztadioltartalmú (0,01% w/w) gyógyszerek egyszeri alkalmazását követően az ösztadiol szisztémás expozíciója a normális posztmenopauzális tartomány felett súlyos aggályokat vet fel ezen készítmények biztonsági kockázatait illetően, mivel az ösztadiol szisztémás expozíciójához társuló mellékhatások a rendelkezésre álló adatok alapján nem zárhatók ki.

Valójában a szisztémás ösztadiolnak a referencia posztmenopauzális szérumszint (10-20 pg/ml) felső határának ötszörösét elérő, szignifikáns szisztémás expozícióját, illetve az 50 pg/ml felső referenciahatár feletti növekedését figyelték meg. Emellett a posztmenopauzális szintet meghaladó ösztadiolszint-emelkedést az alkalmazást követően akár 36 óra múlva is kimutatták.

A korlátozottan rendelkezésre álló adatok ellenére – mivel nem végeztek dóziskereső vizsgálatokat és csupán egy placebo-kontrollos klinikai vizsgálatot végeztek a hatásosság alátámasztása érdekében a betegek egy korlátozott csoportjánál és korlátozott időtartamú alkalmazás mellett (4 hét) –, a hatásosságot kellőképpen bizonyítottnak tartották a placebohoz képest 4 hetes kezelés alatt az engedélyezett javallatban.

A biztonságosságot illetően, bár nagymértékű a forgalomba hozatal utáni expozíció, az egyedi gyógyszerbiztonsági jelentések alapján és a kis számú jelentett esetek miatt a 4 hetet meghaladó biztonságossági profilt illetően nem lehet egyértelmű következtetéseket levonni.

Azonban ez nem értelmezhető a kockázat hiányának megerősítéseként. A készítmények természete (helyi alkalmazás) és azon tény alapján, hogy évtizedek óta vannak forgalomban, azzal lehet számolni, hogy az előforduló mellékhatásokból jelentősen kevesebbet jelentenek. A 0,01% w/w ösztadiollal kezelt betegek többsége várhatóan idősebb életkorú és egyéb betegségektől szenved, amelyek miatt kevésbé valószínű, hogy a mellékhatásokat az ösztadiol expozícióval hozzák potenciális összefüggésbe, és jelentik őket.

Az Eudravigilance-ban a 0,01% w/w ösztadiol krém helyi alkalmazását követő, szisztémás mellékhatásokról beszámoló eseteket azonosították.

Ezekben az esetekben súlyos reakciókat főként az ösztadiol szisztémás hormonpótló kezelésben történő alkalmazásához társuló kockázatok vonatkozásában jelentettek (emlődaganat, cerebrovaszkuláris történések és méhnyálkahártya-vastagodás). Ugyanakkor a legtöbb ilyen esetben a tartós, magas koncentrációjú ösztadiol krémmel egyidejűleg alkalmazott, szisztémás hormonpótló kezeléssel számoltak be. Ennek ellenére nem zárható ki az ösztadiol hüvelykrém lehetséges additív hatása a hormonpótló kezeléssel társuló kockázatokhoz.

Az esetismertetések többségénél zavaró tényezők álltak fenn, és a kizárólag a 100 mikrogramm/gramm ösztadiol tartalmú, a hüvelyben történő alkalmazásra szánt gyógyszerekkel kapcsolatos, szisztémás mellékhatások nem zárhatók ki. Azonban az ismert alacsony bejelentési arány miatt, különösen a helyi készítmények esetében, valamint figyelembe véve a célcsoportot (posztmenopauzális nők számos egyidejű gyógyszeres kezeléssel és kockázati tényezővel), a zavaró tényezőktől mentes jelentések hiánya nem magyarázható azzal, hogy a kockázat nem áll fenn. Továbbá a jelentős események, például a rák szignáljai általánosságban nehezen azonosíthatók, különösen korlátozott adathalmaz esetében. Bár a beszámolók jelenleg rendelkezésre álló adatai alapján, azok szórványossága miatt, nem lehetett új, releváns biztonságossági aggályt azonosítani, a forgalomba hozatal utáni helyzetben a helyi alkalmazásra szánt, 0,01% w/w ösztadiol tartalmú gyógyszerek biztonságosságára vonatkozóan nem lehet egyértelmű következtetéseket levonni.

A szakirodalomban szintén rendkívül kevés adat áll rendelkezésre a biztonságosságra vonatkozóan. Az egyetlen vizsgálat (SCO 5174), amely 83 nem súlyos mellékhatást azonosított 51 kezelt beteg közül 29-nél, csupán 4 hetes kezelést foglalt magában. Emellett a helyi alkalmazásra szánt, 0,01% w/w ösztadiol tartalmú gyógyszerek hosszú távú expozíciója nem dokumentált. A meglévő vizsgálatok többsége az alacsony ösztadioltartalmú készítményekre összpontosított, amelyek a magasabb dózisú ösztadiol-készítményektől eltérő jellegzetességeket mutatnak. Összességében, bár a szakirodalmi áttekintés nem fedett fel újabb biztonságossági aggályt, még mindig hiányosak a biztonságossági adatok a helyi alkalmazásra szánt, 0,01% w/w ösztadiol tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatosan hosszú távú alkalmazás esetén.

A PRAC nőgyógyászok és betegképviselők ad hoc szakértői csoportjával is konzultált ezen gyógyszerek klinikai alkalmazásával, valamint a használat időtartamával kapcsolatban. Összességében a szakértők egyetértettek abban, hogy a magas koncentrációjú ösztradioltartalmú készítmények helyi alkalmazása a hüvelyatrófia kezelésében posztmenopauzális nőknél (adott esetben) korlátozott, második vonalbeli terápiás lehetőségnek tekinthető, bizonytalan terápiás előnyök és az alacsony dózisú helyi készítményekhez hasonló kockázatok mellett. Továbbá a szakértők azon a véleményen voltak, hogy az ilyen, magas dózisú készítmények helyi alkalmazását legfeljebb 4 hétre kell korlátozni, különösen figyelembe véve a szisztémás expozíció elért szintjét, valamint a hosszú távú kezelés biztonságossági profiljával kapcsolatban rendelkezésre álló, rendkívül korlátozott adatokat.

A fenti elemek, különösen a szisztémás ösztadiol expozícióhoz társuló mellékhatások súlyosságának (pl. vénás tromboembólia, stroke, a petefészek daganata, a rosszindulatú méhtestdaganat kockázata), valamint a tervezett alkalmazásnak (ösztrogénhiány miatt kialakult hüvelyatrófia tüneteinek helyi kezelése) és annak a ténynek a fényében, hogy ezeket a gyógyszereket helyi hatásra szánták, a PRAC fenntartotta álláspontját, miszerint ezen gyógyszerek alkalmazását egyetlen, legfeljebb 4 hétig tartó kezelésre kell korlátozni.

Ha a tünetek 4 héten túl is fennállnak, alternatív kezelési módokat kell mérlegelni.

A PRAC továbbá értékelte a készítmény kisserelési egységeinek megfelelőségét és arra a következtetésre jutott, hogy a 25 g-os kisserelés megfelelő a 4 hetes kezelési ciklushoz. A 25 g-nál nagyobb kisserelés a készítmény hosszabb, 4 hetet meghaladó mértékű használatát eredményezheti, ezért ezeket a kissereléseket nem szabad engedélyezni.

A PRAC azt is kérte, hogy aktualizálják a kísérőiratokat, figyelembe véve az olyan, hüvelyi alkalmazásra szánt ösztrogénkészítmények biztonságosságával kapcsolatos, jelenlegi klinikai ismereteket, amelyeknél az ösztrogén szisztémás expozíciója meghaladja a normális posztmenopauzális tartományt, különösen az olyan társuló kockázatok tekintetében, mint a tromboembóliás események, az emlőrák és a méhestrák. Azon hüvelyi alkalmazásra szánt ösztrogénkészítmények esetében, amelyeknél az ösztrogén szisztémás expozíciója meghaladja a normális posztmenopauzális tartományt, a kísérőiratok elemeinek a hormonpótló kezelésre alkalmazott gyógyszerek alap kísérőiratait kell követniük. Az alkalmazási előírás 4.8 pontjában az ilyen készítmények esetén jelentett mellékhatások, valamint a hormonpótló kezelés során osztályhatásként megfigyelt mellékhatások közötti különbségtételt kellően világosnak tartották a kísérőiratokban.

A 4 hétre korlátozott alkalmazási időtartammal kapcsolatban az egészségügyi szakemberek és a betegek figyelmének felhívása érdekében a PRAC azt kérte, hogy egy keretes figyelmeztetést helyezzenek el a gyógyszer külső és belső csomagolásán. Emellett a készítmény hatáserősségét is fel kell tüntetni mikrogramm / gramm krém/emulzió formájában.

Megállapodtak az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásban és egy kommunikációs tervben, hogy tájékoztassák a releváns egészségügyi szakembereket az új ajánlásokról és a kockázatcsökkentő intézkedésekről.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) megvizsgálta a helyi alkalmazásra szánt, ösztradioltartalmú (0,01% w/w) gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást;

- A PRAC áttekintette az ösztadiol szisztémás felszívódása következtében jelentkező mellékhatások kockázatával kapcsolatosan benyújtott adatok összességét. Ez magában foglalta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszokat, a publikált szakirodalmat, a spontán jelentéseket, valamint egy nőgyógyászokból és betegképviselőkből álló ad hoc szakértői csoporttal történt konzultáció eredményét. A PRAC továbbá megvizsgálta a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) által a PRAC ajánlás felülvizsgálatára vonatkozó kérelem alapját képező indoklást;
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy a helyi alkalmazásra szánt, ösztadioltartalmú (0,01% w/w) gyógyszerek hatásossága kellőképpen bizonyított placebóval összehasonlítva, 4 hetes kezelési időtartamban az ösztrogénhiány következtében jelentkező hüvelyatrófia tüneteinek kezelésében posztmenopauzális nőknél;
- A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a helyi alkalmazásra szánt, ösztadioltartalmú (0,01% w/w) gyógyszerek alkalmazását követően a normális posztmenopauzális tartományt meghaladó szisztémás expozíció lép fel, amely kockázatminimalizáló intézkedéseket indokol.
- A PRAC megállapította, hogy a 4 hétnél hosszabb ideig tartó kezeléssel, valamint a helyi alkalmazásra szánt, ösztadioltartalmú (0,01% w/w) gyógyszerek ismételt használatával kapcsolatos hatásossági és biztonságossági adatok vagy hiányoznak, vagy rendkívül korlátozottak. Ezért az adatok korlátozottsága, ezen termékek esetén az ösztadiolnak a normális posztmenopauzális tartományt meghaladó szisztémás expozíciója, valamint az ösztrogének szisztémás expozíciójához társuló kockázatok miatt ezeket a készítményeket legfeljebb egyszeri kezelésre, maximálisan 4 hétig szabad alkalmazni.
- A PRAC arra a következtetésre jutott továbbá, hogy aktualizálni kell a kísérőiratokat, figyelembe véve az olyan, hüvelyi alkalmazásra szánt ösztrogénkészítmények biztonságosságával kapcsolatos, jelenlegi klinikai ismereteket, amelyeknél az ösztrogén szisztémás expozíciója meghaladja a normális posztmenopauzális tartományt, különösen a tromboembóliás események, az emlődaganat és a rosszindulatú méhtestdaganat kockázata tekintetében.
- A tartós vagy ismételt használat kockázatának minimalizálása, illetve annak biztosítása érdekében, hogy a betegek betartsák a javasolt kezelési időtartamot, az engedélyezett gyógyszerek maximális kizsérülési mérete nem haladhatja meg a 25 g-ot.
- Végül a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy frissíteni kell a kísérőiratokat, hogy felhívják a figyelmet a gyógyszerek hatáserősségére és a maximális kezelési időtartamra. Ezenfelül megállapodtak az egészségügyi szakembereknek szóló, közvetlen tájékoztatásban – amely hangsúlyozza a korlátozott terjesztésű alkalmazást és a figyelmeztetéseket – valamint annak terjesztésére vonatkozó határidőkben.

A fentiek, valamint a rendelkezésre álló adatok, köztük a Dr. August Wolff GmbH & Co. KG által a felülvizsgálati fázisban benyújtott, részletes indoklás fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a helyi alkalmazásra szánt, ösztadiol tartalmú (0,01% w/w) gyógyszerek előny-kockázat profilja továbbra is kedvező a terméktájékoztató módosításai, valamint a jelen ajánlásban leírt egyéb kockázatcsökkentő intézkedések mellett.

CMDh álláspont

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CMDh ennek következtében úgy véli, hogy a helyi alkalmazásra szánt, ösztradiol tartalmú (0,01% w/w) gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CMDh ezért a helyi alkalmazásra szánt, ösztradioltartalmú (0,01% w/w) gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.