

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il 4 aprile 2019 la CE ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al PRAC di valutare l'impatto dei suddetti timori sul rapporto rischi/benefici dei medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p) e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione il 16 gennaio 2020 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il principio attivo di questi prodotti, estradiolo-17 β sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano, responsabile dei caratteri sessuali femminili primari e secondari. Dopo l'applicazione vaginale, l'estradiolo viene assorbito dall'epitelio vaginale inducendo l'aumento del numero di cellule superficiali e intermedie e diminuendo il numero di cellule basali. È destinato ad alleviare i sintomi dell'atrofia vaginale o della sindrome urogenitale in menopausa, definita come un complesso di sintomi e segni associati a una diminuzione degli estrogeni e di altri steroidi sessuali che comporta mutamenti delle grandi/piccole labbra, del clitoride, del vestibolo, dell'ingresso, della vagina, dell'uretra e della vescica.

Il presente riesame è stato avviato sulla base di dati che hanno mostrato un elevato livello plasmatico di estradiolo (paragonabile ai livelli di estradiolo dei medicinali per la terapia ormonale sostitutiva sistemica; TOS) dopo somministrazione vaginale dei medicinali contenenti 100 microgrammi di estradiolo *per* grammo, al di sopra dei valori dell'intervallo di riferimento relativi ai livelli sierici di estradiolo postmenopausali descritti in letteratura (da 10 a 50 pg/mL).

Il 4 aprile 2019, la CE ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e ha fatto richiesta al PRAC di valutare l'impatto dei suddetti timori riguardanti il rapporto rischi/benefici dei medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p) e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

L'ambito di applicazione di questa procedura è limitato ai medicinali contenenti estradiolo (0,01 % p/p) per uso topico (creme, emulsioni),

commercializzati in Austria, Bulgaria, Croazia, Estonia, Germania, Lettonia, Lituania, Repubblica ceca, Slovacchia e Ungheria.

Il 9 dicembre 2019 un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) ha presentato motivazioni dettagliate per il riesame della raccomandazione del PRAC relative alle conclusioni tratte dallo studio farmacocinetico (studio SCO 5109), all'applicabilità delle informazioni sul prodotto di base dei medicinali per la TOS alle informazioni sul prodotto dei medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p) e alla proporzionalità delle attività di minimizzazione del rischio raccomandate dal PRAC.

Sulla base di tutti i dati disponibili e dopo aver valutato attentamente le motivazioni del riesame, il PRAC ha mantenuto la sua posizione secondo cui l'esposizione sistemica all'estradiolo al di sopra del normale intervallo postmenopausale dopo una singola somministrazione di medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p) solleva seri dubbi in termini di rischi per la sicurezza di questi prodotti, in quanto, sulla base dei dati disponibili, non possono essere escluse le reazioni avverse associate a un'esposizione sistemica all'estradiolo.

Infatti, è stato osservato un aumento significativo dell'estradiolo sistemico fino a cinque volte al di sopra del limite superiore dei livelli sierici di riferimento postmenopausali di estradiolo pari a 10-20 pg/mL, nonché un aumento al di sopra del limite superiore di riferimento di 50 pg/mL. Inoltre, fino a 36 ore dopo la somministrazione si osservano livelli di estradiolo elevati al di sopra dei livelli menopausali.

Nonostante i pochi dati disponibili, dal momento che non sono stati eseguiti studi per la determinazione del dosaggio, ma solo uno studio clinico controllato verso placebo a sostegno dell'efficacia su un gruppo ristretto di pazienti e con una durata d'uso limitata (4 settimane), l'efficacia è considerata sufficientemente dimostrata rispetto al placebo in un arco di tempo pari a 4 settimane di trattamento nell'indicazione autorizzata.

In termini di sicurezza, sebbene vi sia un'ampia esposizione post-immissione in commercio, non è possibile trarre conclusioni definitive sul profilo di sicurezza oltre le 4 settimane sulla base esclusivamente delle relazioni sulla sicurezza riguardanti casi specifici e a causa del basso numero di casi segnalati.

Tuttavia, ciò non può essere interpretato come una rassicurazione dell'assenza di rischi. Data la natura di questi prodotti (uso topico) e il fatto che sono presenti sul mercato da decenni, si può supporre che le reazioni avverse siano ampiamente sottostimate. La maggior parte delle pazienti trattate con estradiolo 0,01 % p/p dovrebbe essere di età più avanzata ed essere affetta da malattie sottostanti, situazione che potrebbe rendere meno probabile l'identificazione di effetti indesiderati potenzialmente correlati all'esposizione a estradiolo e la relativa segnalazione.

In EudraVigilance sono stati identificati casi in cui sono state segnalate reazioni avverse a livello sistemico in seguito all'applicazione topica di crema a base di estradiolo 0,01 % p/p.

Nei suddetti casi, sono state segnalate reazioni gravi principalmente in riferimento ai rischi notoriamente associati all'uso di estradiolo nella TOS sistemica (cancro della mammella, eventi cerebrovascolari e ispessimento dell'endometrio). Tuttavia, nella maggior parte di questi casi è stata usata in concomitanza la TOS sistemica, laddove è stato illustrato un uso a lungo termine di crema a base di estradiolo ad alta concentrazione. D'altro canto, non si può escludere un potenziale effetto additivo della crema vaginale a base di estradiolo ai rischi associati alla TOS.

La maggior parte dei casi segnalati presenta diversi fattori confondenti e non si possono escludere le reazioni avverse a livello sistemico relative ai soli medicinali contenenti 100 microgrammi di estradiolo per grammo per uso intravaginale. Tuttavia, a causa della nota sottostima, soprattutto per i prodotti per uso topico, e considerando la popolazione bersaglio (donne in postmenopausa sottoposte a molti trattamenti e fattori di rischio concomitanti), la mancanza di segnalazioni in assenza di confondimento non può essere spiegata come un'assenza di rischi. Inoltre, i segnali per gli eventi di interesse, quali il carcinoma, sono in generale difficili da identificare, soprattutto con una serie di dati limitata. Sebbene non si possano individuare nuovi timori rilevanti sulla sicurezza dai dati segnalati attualmente disponibili, considerandone la carenza, nel contesto di post-immissione in commercio non è possibile trarre conclusioni definitive sulla sicurezza dei medicinali per uso topico contenenti estradiolo 0,01 % p/p.

Anche i dati di sicurezza derivanti dalla letteratura sono estremamente limitati. L'unico studio (SCO 5174) che ha identificato 83 reazioni avverse non gravi in 29 pazienti su 51 trattate disponeva solo di 4 settimane di trattamento. Peraltro, non è documentata l'esposizione a lungo termine a medicinali per uso topico contenenti estradiolo 0,01 % p/p. La maggior parte degli studi esistenti si è concentrata sui prodotti a basso dosaggio di estradiolo che hanno mostrato caratteristiche diverse rispetto a quelli a più alto dosaggio. Nel complesso, anche se la revisione della letteratura non ha rivelato alcun nuovo

timore sulla sicurezza, mancano ancora informazioni relative alla sicurezza dei medicinali per uso topico con estradiolo 0,01 % p/p, qualora utilizzati a lungo termine.

Il PRAC ha consultato un gruppo di esperti ad hoc costituito da ginecologi e rappresentanti dei pazienti in merito all'uso clinico di questi medicinali e alla durata del loro impiego. In generale, gli esperti hanno convenuto che l'uso topico di prodotti contenenti estradiolo ad alto dosaggio per il trattamento dell'atrofia vaginale nelle donne in postmenopausa, qualora utilizzati, è visto come un'opzione terapeutica di seconda linea limitata, con benefici e rischi incerti rispetto ai prodotti topici a basso dosaggio. Inoltre, gli esperti sono stati del parere che l'uso di questi preparati ad alto dosaggio con applicazione topica dovrebbe essere limitato a un massimo di 4 settimane, in particolare considerando i livelli di esposizione sistemica raggiunti e i dati disponibili molto limitati per quanto riguarda il profilo di sicurezza dell'uso a lungo termine.

In considerazione di questi elementi, in particolare della gravità degli effetti indesiderati associati all'esposizione sistemica all'estradiolo (ad es. rischio di tromboembolia venosa, ictus, cancro dell'ovaio e carcinoma dell'endometrio), del fatto che questi medicinali sono destinati ad agire localmente e dell'uso previsto (trattamento topico dei sintomi dell'atrofia vaginale dovuta alla carenza di estrogeni), il PRAC ha mantenuto la sua posizione secondo cui l'uso di questi prodotti deve essere limitato a un unico trattamento di massimo 4 settimane.

Nel caso in cui i sintomi persistessero oltre le 4 settimane, occorre prendere in considerazione terapie alternative.

Il PRAC ha anche valutato l'adeguatezza delle dimensioni delle confezioni di questi prodotti e ha concluso che la confezione da 25 g corrisponde alla giusta dimensione per il ciclo di trattamento di 4 settimane. Confezioni di dimensioni superiori a 25 g potrebbero portare a un uso prolungato del prodotto oltre le 4 settimane e pertanto non devono essere autorizzate.

Il PRAC ha inoltre richiesto che le informazioni sul prodotto vengano aggiornate tenendo conto delle attuali conoscenze cliniche sulla sicurezza dei prodotti a base di estrogeni per applicazione vaginale, per i quali l'esposizione sistemica agli estrogeni è superiore al normale intervallo postmenopausale, soprattutto per quanto riguarda i rischi associati, come gli eventi di tromboembolia, il cancro della mammella e dell'endometrio. Le informazioni sul prodotto devono attenersi agli elementi per i prodotti a base di estrogeni per applicazione vaginale, per i quali l'esposizione sistemica agli estrogeni è superiore al normale intervallo postmenopausale, secondo le informazioni sul prodotto di base dei medicinali per la TOS. Riguardo alle informazioni sul prodotto, è stata considerata sufficientemente chiara una distinzione nel paragrafo 4.8 dell'RCP tra gli eventi avversi segnalati per questi prodotti e gli eventi avversi osservati come effetto di classe nella TOS.

Al fine di sensibilizzare gli operatori sanitari e i pazienti sulla durata limitata dell'uso a 4 settimane, il PRAC ha richiesto l'aggiunta di un'avvertenza inserita in un riquadro sul confezionamento secondario e su quello interno dei medicinali. Inoltre, il dosaggio dei prodotti deve essere indicato anche in microgrammi *per* grammo di crema/emulsione.

È stata inoltre concordata una comunicazione diretta agli operatori sanitari, insieme a un programma di comunicazione, per informare gli operatori sanitari interessati in merito alle nuove raccomandazioni e alle attività di mitigazione del rischio.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p);
- il PRAC ha esaminato la totalità dei dati presentati in merito al rischio di reazioni avverse a causa dell'assorbimento sistemico dell'estradiolo, ovvero le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la letteratura pubblicata, le segnalazioni spontanee, nonché i risultati di un gruppo di esperti ad hoc costituito da ginecologi e rappresentanti dei pazienti. Il PRAC ha inoltre esaminato le motivazioni presentate da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) come base per la richiesta di riesame della raccomandazione del PRAC;
- il PRAC ha ritenuto che l'efficacia dei medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p) è stata sufficientemente dimostrata rispetto al placebo in un arco di tempo pari a 4 settimane di trattamento per i sintomi dell'atrofia vaginale dovuta alla carenza di estrogeni nelle donne in postmenopausa;
- alla luce dei dati attualmente disponibili, il PRAC ha concluso che esiste un'esposizione sistemica superiore al normale intervallo postmenopausale in seguito all'uso di medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p) che giustifica le attività di minimizzazione del rischio;
- il PRAC ha osservato che i dati sulla sicurezza e l'efficacia di un trattamento più lungo di 4 settimane nonché sull'uso ripetuto di medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p) sono assenti o estremamente limitati. Pertanto, data la limitazione dei dati, l'esposizione sistemica all'estradiolo al di sopra del normale intervallo postmenopausale e i rischi associati all'esposizione sistemica agli estrogeni, questi prodotti devono essere utilizzati esclusivamente per un singolo periodo di trattamento fino a un massimo di 4 settimane;
- il PRAC è inoltre giunto alla conclusione che le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate in modo da tener conto delle attuali conoscenze cliniche sulla sicurezza dei prodotti a base di estrogeni per applicazione vaginale, per i quali l'esposizione sistemica agli estrogeni è superiore al normale intervallo postmenopausale, soprattutto per quanto riguarda i rischi di eventi di tromboembolia, cancro della mammella e dell'endometrio;
- per ridurre al minimo il rischio di un uso prolungato o ripetuto e per garantire ai pazienti il rispetto della durata d'uso raccomandata, la dimensione massima della confezione del medicinale autorizzato non deve superare i 25 g;
- infine, il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate per sensibilizzare le persone sul dosaggio di questi medicinali e sul periodo massimo di trattamento. Inoltre, è stata concordata una comunicazione diretta agli operatori sanitari al fine di sottolineare l'uso limitato e le avvertenze, unitamente alla tempistica della sua distribuzione.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso, in considerazione dei dati disponibili, comprese le motivazioni dettagliate presentate da Dr. August Wolff GmbH & Co. KG durante la fase di riesame, che il rapporto rischi/benefici dei medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p) rimane favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e le altre attività di minimizzazione del rischio descritte nella presente raccomandazione.

Posizione del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusione generale

Il CMDh, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici resti favorevole per i medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p), fatte salve le modifiche di cui sopra alle informazioni sul prodotto.

Pertanto, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per uso topico contenenti estradiolo (0,01 % p/p).