

II priedas
Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

2019 m. balandžio 4 d. Europos Komisija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos valdymo komiteto (PRAC) įvertinti minėtų susirūpinimą sukėlusių klausimų poveikį išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti šių preparatų registracijos pažymėjimą (-us), sustabdyti jo (-ų) galiojimą, keisti jo (-ų) sąlygas ar palikti jį (-uos) galioti.

2020 m. sausio 16 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Veiklioji šių preparatų medžiaga yra sintetinis 17β-estradiolis, savo cheminėmis ir biologinėmis charakteristikomis identiškas endogeniniam žmogaus estradioliui, kuris yra atsakingas už pirminius ir antrinius moters lytinius požymius. Ant makšties gleivinės užtepus vaisto, estradiolį absorbuoja makšties epitelis, kuriame dėl vaisto poveikio padaugėja paviršinių ir tarpinių ląstelių ir sumažėja bazinių ląstelių. Šis vaistas skirtas palengvinti po menopauzės išsivysčiusios makšties atrofijos arba urogenitalinio sindromo simptomus; tai yra kompleksas simptomų ir požymių, susijusių su estrogeno ir kitų lytinių steroidų kiekio sumažėjimu, kuris pasireiškia didžiųjų ir (arba) mažųjų lytinių lūpų, klitorio, makšties priangio ir (arba) angos, makšties, šlaplės ir šlapimo pūslės pakitimais.

Ši peržiūra pradėta gavus duomenų, iš kurių buvo matyti, kad, į makštį pavartojus vaistinių preparatų, kurių viename grame yra 100 mikrogramų estradiolio, plazmoje susidaro didelė estradiolio koncentracija (panaši į susidarančią vartojant sisteminei pakaitinei hormonų terapijai (PHT) skirtus preparatus), kuri viršija literatūroje nurodytas pamatines estradiolio koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moterų serume intervalo vertes (nuo 10 iki 50 pg/ml).

2019 m. balandžio 4 d. Europos Komisija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė PRAC įvertinti minėtų susirūpinimą sukėlusių klausimų poveikį išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti atitinkamus registracijos pažymėjimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas ar palikti juos galioti.

Į šią procedūrą įtraukti tik išviršinio vartojimo vaistiniai preparatai su estradioliu (0,01 proc. m/m) (kremas, emulsija).

Šiais preparatais prekiaujama Austrijoje, Bulgarijoje, Kroatijoje, Čekijoje, Estijoje, Vokietijoje, Vengrijoje, Latvijoje, Lietuvoje ir Slovakijoje.

2019 m. gruodžio 9 d. vienas registruotojas (bendrovė „Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel“) pateikė išsamiai paaiškintą priežastis, dėl kurių jis prašė pakartotinai išnagrinėti PRAC rekomendaciją, susijusią su išvadamis, padarytomis dėl farmakokinetinio tyrimo (tyrimą Nr. SCO 5109), dėl PHT skirtų preparatų pagrindinių preparato informacinių dokumentų aktualumo peržiūrint išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), preparato informacinius dokumentus ir dėl PRAC rekomenduotų rizikos mažinimo priemonių proporcingumo.

Remdamasis visais turimais duomenimis ir atidžiai įvertinęs priežastis, kodėl prašoma pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, PRAC nepakeitė savo nuomonės, kad vieną kartą pavartojus išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), susidaranti sisteminė estradiolio ekspozicija, kuri viršija įprastą estradiolio koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moterų kraujyje ribas, kelia rimtą susirūpinimą dėl šių preparatų keliamos rizikos pacienčių saugumui, nes,

remiantis turimais duomenimis, negalima atmesti su estradiolio sisteminė ekspozicija siejamų nepageidaujamų reakcijų galimybes.

Iš tiesų, nustatytas reikšmingas sisteminės estradiolio ekspozicijos padidėjimas – ji buvo 5 kartus didesnė už viršutinę pamatinę 10–20 pg/ml estradiolio koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moterų serume ribą, ir viršijo viršutinę pamatinę 50 pg/ml ribą. Be to, pomenopauzinės koncentracijos ribas viršijanti padidėjusi estradiolio ekspozicija stebima iki 36 val. po vaistinio preparato pavartojimo.

Nepaisant negausių duomenų – kadangi nebuvo atlikta dozės nustatymo tyrimų ir buvo atliktas tik vienas placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriuo siekta pagrįsti vaistinio preparato veiksmingumą gydant nedidelę pacienčių grupę ir ribojant vaistinio preparato vartojimo trukmę (iki 4 savaičių), laikoma, jog surinkta pakankamai duomenų, patvirtinančių, kad, palyginti su placebo, pagal patvirtintą indikaciją 4 savaites vartojamas vaistinis preparatas yra veiksmingas.

Kalbant apie saugumą, pažymėtina, kad, nors po vaistinių preparatų pateikimo rinkai, juos vartojo daug pacienčių, remiantis vien pranešimais apie individualius atvejus ir dėl nedidelio atvejų, apie kuriuos pranešta, skaičiaus negalima padaryti tvirtų išvadų dėl šių vaistinių preparatų saugumo charakteristikų juos vartojant ilgiau kaip 4 savaites.

Vis dėlto, tokių duomenų negalima vertinti, kaip patvirtinančių, kad šie vaistiniai preparatai nekelia jokios rizikos. Atsižvelgiant į šių preparatų pobūdį (tai yra išviršinio poveikio vaistai) ir į tai, kad jais prekiaujama jau keletą dešimtmečių, galima manyti, kad realus nepageidaujamų reakcijų atvejų skaičius yra daug didesnis už užregistruotą tokių reakcijų atvejų skaičių. Manoma, kad dauguma estradiolio 0,01 proc. m/m preparatais gydytų pacienčių yra vyresnio amžiaus ir serga tam tikromis pagrindinėmis ligomis, galbūt dėl to nepageidaujamas poveikis rečiau vertinamas kaip galimai susijęs su estradiolio vartojimu ir apie jį pateikiama mažiau pranešimų.

Pranešimų apie sisteminės nepageidaujamas reakcijas, kurios pasireiškė išoriškai pavartojus estradiolio 0,01 proc. m/m kremo, rasta sistemos *EudraVigilance* duomenų bazėje.

Šiais atvejais pranešant apie sunkias reakcijas daugiausia buvo minima rizika, kuri siejama su sisteminė PHT skirtų estradiolio preparatų vartojimu (krūties vėžiu, galvos smegenų kraujagyslių reiškiniais ir gimdos gleivinės sustorėjimu). Tačiau dauguma šių atvejų pacientėms tuo pat metu buvo taikoma sisteminė PHT ir jos ilgą laiką vartojo didelės koncentracijos estradiolio kremą. Vis dėlto, nebuvo galima atmesti galimybes, kad makšties kremas su estradioliu galimai didina su PHT siejamą riziką.

Daugumoje pranešimų apie individualius atvejus nustatyta po kelis iškraipančiuosius veiksnius ir šiuo požiūriu negalima neatsižvelgti į sisteminės nepageidaujamas reakcijas, susijusias tik su į makštį vartojamais vaistinėmis preparatais, kurių viename grame yra 100 mikrogramų estradiolio. Vis dėlto, kadangi žinoma, kad pranešama ne apie visus ypač išviršinio vartojimo preparatų sukeltų nepageidaujamų reakcijų atvejus, taip pat atsižvelgiant į tikslinę populiaciją (tai yra pomenopauzinio amžiaus moterys, kurios tuo pat metu vartoja daug kitų vaistų ir kurioms nustatoma daug rizikos veiksnių), fakto, kad nebuvo gauta pranešimų, kuriuose nenustatyta jokių iškraipančiųjų veiksnių, negalima vertinti kaip rizikos nebuvimo. Be to, pavojaus signalus dėl svarbių reiškinų, kaip antai karcinomos, paprastai sunku nustatyti, ypač esant nedideliu duomenų rinkiniui. Nors, įvertinus šiuo metu turimus pateiktus duomenis (dėl nedidelio jų kiekio), svarbių naujų abejonių dėl šių vaistinių preparatų saugumo nebuvo nustatyta, negalima padaryti tvirtų išvadų dėl išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), saugumo po šių vaistinių preparatų pateikimo rinkai.

Literatūroje taip pat pateikta labai mažai su saugumu susijusių duomenų. Atliekant vienintelį tyrimą (SCO 5174), kurio metu 29-ioms iš 51-os gydytos pacientės nustatytos 83 nesunkios nepageidaujamos reakcijos, gydymas buvo tęsiamas tik 4 savaites. Be to, nėra dokumentais patvirtintų duomenų apie

ilgalaikį išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), vartojimą. Daugumos jau atliktų tyrimų metu buvo tiriami preparatai su nedidelėmis estradiolio dozėmis, kurių charakteristikos skyrėsi nuo preparatų su didesnėmis estradiolio dozėmis. Taigi, nors atlikus literatūros peržiūrą, nenustatyta jokių naujų abejonių dėl vaistinių preparatų saugumo, vis dar trūksta informacijos apie išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), saugumą, kai jie vartojami ilgą laiką.

PRAC konsultavosi su ginekologijos srities *ad hoc* ekspertų grupe ir pacientų atstovais dėl šių vaistinių preparatų vartojimo klinikinėje praktikoje, taip pat dėl jų vartojimo trukmės. Apskritai, ekspertai sutarė, kad, palyginti su išviršinio vartojimo preparatais su nedidelėmis estradiolio dozėmis, stiprių estradiolio preparatų išviršinis vartojimas gydant pomenopauzinio amžiaus moterų makšties atrofiją, jeigu šie preparatai apskritai vartojami pagal tokią indikaciją, vertinamas kaip ribota antraeilės terapijos galimybė, kurios nauda ir keliama rizika yra neaiškios. Be to, ekspertai laikėsi nuomonės, kad šių išviršinio vartojimo preparatų su didelėmis estradiolio dozėmis vartojimą reikėtų apriboti iki 4 savaičių, visų pirma atsižvelgiant į sisteminę estradiolio ekspoziciją ir labai negausius duomenis apie šių vaistinių preparatų saugumo charakteristikas, juos vartojant ilgesnį laiką.

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktus duomenis, ypač į nepageidaujamo poveikio, siejamo su sisteminė estradiolio ekspozicija, sunkumą (pvz., venų tromboembolijos, insulto, kiaušidžių vėžio, gimdos gleivinės karcinomos riziką), taip pat į tai, kad šie vaistiniai preparatai yra vietinio poveikio ir skirti vartoti pagal estrogenų trūkumo sukeltos makšties atrofijos išviršinio gydymo indikaciją, PRAC nepakeitė savo nuomonės, kad šie preparatai turėtų būti skiriami tik vienam gydymo kursui ir vartojami ne ilgiau kaip 4 savaites.

Jeigu simptomai neišnyksta ilgiau nei 4 savaites, reikėtų apsvarstyti galimybę skirti kitus vaistus.

PRAC taip pat įvertino preparatų pakuotės dydžio tinkamumą ir priėjo prie išvados, kad 4 savaičių gydymo ciklui pakanka 25 g dydžio pakuotės. Esant didesnei nei 25 g dydžio pakuotei, pacientės gali vartoti preparatą ilgiau nei 4 savaites, todėl tokio dydžio pakuotės neturėtų būti leidžiamos.

PRAC taip pat nurodė atnaujinti preparato informacinius dokumentus, kad į juos būtų įtrauktos šiuo metu turimos klinikinės žinios apie į makštį vartojamų estrogeno preparatų, kuriuos vartojant sisteminė estrogeno ekspozicija viršija įprastas estradiolio koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moterų kraujyje ribas, saugumą, ypač duomenys apie susijusią riziką, pvz., tromboembolinius reiškinius, krūties ir gimdos gleivinės vėžinius susirgimus. Preparato informaciniuose dokumentuose pateikta informacija turėtų atitikti duomenis apie į makštį vartojamus estrogenų preparatus, kuriuos vartojant estrogeno sisteminė ekspozicija viršija įprastas estrogeno koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moterų kraujyje ribas, atsižvelgiant į PHT skirtų preparatų pagrindinius informacinius dokumentus. Nuspręsta, kad preparato informaciniuose dokumentuose, t. y. preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje, pakankamai aiškiai atskirti nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta vartojant šiuos preparatus, ir nepageidaujami reiškiniai, kurie buvo nustatyti kaip PHT vaistų klasei būdingas poveikis.

Siekdamas didinti informuotumą apie PHT skirtus vaistus ir pacientų informuotumą apie šių vaistinių preparatų vartojimo trukmės apribojimą iki 4 savaičių, PRAC nurodė ant vaistinių preparatų išorinės ir vidinės pakuotės pateikti įrėmintą atitinkamą įspėjimą. Be to, preparatų stiprumas taip pat turėtų būti nurodytas mikrogramais viename kremo arba emulsijos grame.

Taip pat sutarta dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams ir komunikacijos plano siekiant informuoti atitinkamus sveikatos priežiūros specialistus apie naujas rekomendacijas ir rizikos mažinimo priemones.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m);
- PRAC peržiūrėjo visus pateiktus duomenis, susijusius su nepageidaujamų reakcijų į vaistą rizika, kylanti dėl sisteminės estradiolio absorbcijos, įskaitant registruotojų pateiktus atsakymus, paskelbtus mokslinius straipsnius, spontaninius pranešimus ir *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio, kuriame dalyvavo ginekologai ir pacientų atstovai, rezultatus. PRAC taip pat apsvarstė argumentus, kuriuos pateikė vienas registruotojas (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG), kaip prašymo pakartotinai išnagrinėti PRAC rekomendaciją pagrindą;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad per 4 savaičių gydymo laikotarpį surinkta pakankamai duomenų, įrodančių išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), veiksmingumą gydant estrogenų trūkumo sukeltos pomenopauzinio amžiaus moterų makšties atrofijos simptomus;
- atsižvelgdamas į šiuo metu turimus duomenis, PRAC priėjo prie išvados, kad, pavartojus išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), estradiolio sisteminė ekspozicija viršija įprastas estradiolio koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moterų kraujyje ribas;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad duomenų apie išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), saugumą ir veiksmingumą, kai gydymas tęsiamas ilgiau nei 4 savaites arba tokie vaistai vartojami pakartotinai, nėra arba jų yra labai nedaug. Todėl, atsižvelgiant į negausius duomenis, taip pat į tai, kad vartojant šiuos preparatus sisteminė estradiolio koncentracija viršija įprastas estradiolio koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moterų kraujyje ribas, ir į riziką, siejamą su sisteminė estrogeno ekspozicija, pacientams turėtų būti skiriamas tik vienas gydymo šiais preparatais kursas ir jie turėtų būti vartojami ne ilgiau kaip 4 savaites;
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad reikėtų atnaujinti preparato informacinius dokumentus, kad į juos būtų įtrauktos šiuo metu turimos klinikinės žinios apie į makštį vartojamų estrogeno preparatų, kuriuos vartojant sisteminė estrogeno ekspozicija viršija įprastas estradiolio koncentracijos pomenopauzinio amžiaus moterų kraujyje ribas, saugumą, ypač duomenys, susiję su tromboembolinių reiškiniais, krūtims ir gimdos gleivinės vėžio rizika;
- siekiant sumažinti ilgalaikio arba pakartotinio vartojimo riziką ir užtikrinti, kad pacientės nevertotų vaistinių preparatų ilgiau, nei rekomenduojama, vaistinio preparato pakuotė turėtų būti ne didesnė kaip 25 g;
- galiausiai PRAC priėjo prie išvados, kad reikėtų atnaujinti preparato informacinius dokumentus, siekiant didinti informuotumą apie šių vaistinių preparatų stiprumą ir apie ilgiausią gydymo trukmę. Be to, sutarta dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams, kuriuo numatyta atkreipti dėmesį į apribotą vartojimą ir įspėjimus, ir dėl jo išplatavimo terminų.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į turimus duomenis, įskaitant pakartotinio nagrinėjimo etape „Dr. August Wolff GmbH & Co. KG“ pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją priežastis, PRAC priėjo prie išvados, kad išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įgyvendintos kitos rizikos mažinimo priemonės, kaip nurodyta šioje rekomendacijoje.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

Bendroji išvada

Dėl šios priežasties CMD(h) laikosi nuomonės, kad išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CMD(h) rekomenduoja keisti išviršinio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio (0,01 proc. m/m), registracijos pažymėjimų sąlygas.