

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

De EC zette op 4 april 2019 een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en vroeg het PRAC het effect van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol (0,01% w/w) bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunning(en) voor het in de handel brengen van deze middelen moet(en) worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC stelde op 16 januari 2020 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

## **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

De werkzame stof van deze producten, synthetisch  $17\beta$ -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan endogeen humaan estradiol, dat verantwoordelijk is voor de primaire en secundaire vrouwelijke geslachtskenmerken. Na de vaginale toediening wordt estradiol geabsorbeerd door het vaginale epitheel waar het de toename van het aantal oppervlakkige en intermediaire cellen veroorzaakt en het aantal basale cellen vermindert. Het is bedoeld om de symptomen van vaginale atrofie of urogenitaal syndroom te verlichten tijdens de menopauze, die gedefinieerd wordt als een complex van symptomen en tekenen die verband houden met een daling van oestrogeen en andere geslachtssteroïden die veranderingen in de labia majora/minora, clitoris, vestibulum/introitus, vagina, urethra en blaas met zich meebrengt.

Deze beoordeling werd in gang gezet naar aanleiding van gegevens die wezen op een hoge concentratie estradiol in het plasma (vergelijkbaar met de concentratie estradiol voor producten voor systemische hormoonsubstitutie therapieën; HST), boven de referentiewaarden voor postmenopauzale serumspiegels estradiol in de literatuur (van 10 tot 50 pg/ml), na vaginale toediening voor de geneesmiddelen die 100 microgram estradiol *per* gram bevatten.

De EC zette op 4 april 2019 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en verzocht het PRAC het effect van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol (0,01% w/w) bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het toepassingsgebied van deze procedure is beperkt tot geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol bevatten (0,01% w/w) (crème, emulsie).

De producten worden in de handel gebracht in Bulgarije, Duitsland, Estland, Hongarije, Kroatië, Letland, Litouwen, Oostenrijk, Slowakije en Tsjechië.

Op 9 december 2019 heeft één houder van een vergunning voor het in de handel brengen (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) gedetailleerde redenen opgegeven voor heronderzoek van de aanbeveling van het PRAC met betrekking tot de conclusies over het farmacokinetisch onderzoek (onderzoek SCO 5109), de toepasbaarheid van de belangrijkste productinformatie van HST-producten op de productinformatie van geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol bevatten (0,01 % w/w) en over de proportionaliteit van de risicobeperkende maatregelen die het PRAC heeft aanbevolen.

Op basis van alle beschikbare gegevens en na zorgvuldige beoordeling van de redenen voor heronderzoek, bleef het PRAC bij zijn standpunt dat de systemische blootstelling aan estradiol boven het normale postmenopauzale bereik na één enkele toediening van geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol bevatten (0,01 % w/w) ernstige twijfels doet rijzen over de veiligheidsrisico's van deze producten, aangezien de bijwerkingen die met een systemische blootstelling aan estradiol in verband worden gebracht, op basis van beschikbare gegevens niet kunnen worden uitgesloten.

Er werd inderdaad een significante toename van systemisch estradiol tot vijf maal boven de bovenste referentiegrens voor postmenopauzale serumspiegels van estradiol van 10-20 pg/ml waargenomen, evenals een stijging tot boven de bovenste referentiegrens van 50 pg/ml. Bovendien worden tot 36 uur na toediening verhoogde concentraties estradiol boven de menopauzale niveaus waargenomen.

Ondanks de beperkte beschikbare gegevens als gevolg van het feit dat er geen dosisbereikstudies zijn uitgevoerd en er slechts één placebogecontroleerd klinisch onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid bij een beperkte groep van patiënten en bij een beperkte gebruiksduur (4 weken) te ondersteunen, wordt de werkzaamheid geacht voldoende te zijn aangetoond ten opzichte van placebo gedurende een behandeling van 4 weken voor de goedgekeurde indicatie.

Hoewel er sprake is van een hoge post-marketing blootstelling, kunnen uitsluitend op basis van veiligheidsrapporten over individuele gevallen en vanwege het lage aantal gemelde gevallen in termen van veiligheid geen definitieve conclusies worden getrokken over het veiligheidsprofiel voor een behandeling langer dan 4 weken.

Dit kan echter niet worden opgevat als een garantie dat er geen risico bestaat. Gezien de aard van deze producten (topisch) en het feit dat zij al tientallen jaren op de markt zijn, is een grote mate van onderrapportage te verwachten. De meeste patiënten die met estradiol 0,01% (w/w) worden behandeld, hebben naar verwachting een hogere leeftijd en onderliggende ziekten, waardoor bijwerkingen waarschijnlijk minder snel in verband worden gebracht met blootstelling aan estradiol en worden gemeld.

Er zijn gevallen van systemische bijwerkingen na topische toediening van 0,01% w/w estradiol-crème gemeld in Eudravigilance.

In deze gevallen werden ernstige reacties gemeld die vooral betrekking hadden op risico's die in verband worden gebracht met het gebruik van estradiol in systemische HST (borstkanker, cerebrovasculaire voorvallen en verdikking van het endometrium). In de meeste van deze gevallen werd echter gelijktijdig systemische HST gebruikt, terwijl langdurig gebruik van hoge concentraties estradiol-crème werd beschreven. Desalniettemin kan een mogelijk additief effect van vaginale estradiol-crème op met HST samenhangende risico's niet worden uitgesloten.

Bij het merendeel van alle meldingen was sprake van meerdere versturende variabelen, en systemische bijwerkingen die uitsluitend betrekking hebben op geneesmiddelen voor intravaginaal gebruik die 100 microgram estradiol per gram bevatten, kunnen niet worden uitgesloten. Vanwege de bekende onderrapportage, met name voor topische middelen, en gezien de doelpopulatie (postmenopauzale vrouwen met veel gelijktijdige medicatie en risicofactoren), kan het gebrek aan meldingen zonder versturende factoren echter niet worden opgevat als het ontbreken van risico. Verder zijn signalen voor de bijwerkingen van belang, zoals carcinoom, doorgaans moeilijk te herkennen, vooral met een beperkte dataset. Hoewel er geen relevante nieuwe veiligheidsrisico's konden worden vastgesteld op basis van de gemelde gegevens die momenteel beschikbaar zijn gezien de schaarste ervan, kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken over de veiligheid van geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,01% w/w estradiol bevatten in de periode na het in de handel brengen ervan.

Ook veiligheidsgegevens uit de literatuur zijn uiterst schaars. In het enige onderzoek (SCO 5174), waarin bij 29 van de 51 behandelde patiënten 83 niet-ernstige bijwerkingen werden vastgesteld, werden de patiënten gedurende slechts 4 weken behandeld. Bovendien is de langdurige blootstelling aan geneesmiddelen voor topisch gebruik die 0,01% w/w estradiol bevatten, niet gedocumenteerd. Het merendeel van de bestaande onderzoeken was gericht op producten met een lage dosis estradiol, die andere kenmerken vertoonden dan de middelen met een hogere dosis estradiol. Hoewel in het literatuuronderzoek over het geheel genomen geen nieuwe veiligheidsproblemen aan het licht zijn

gekomen, is er nog steeds een gebrek aan veiligheidsinformatie over geneesmiddelen voor topisch gebruik met 0,01 % w/w estradiol bij langdurig gebruik.

Het PRAC raadpleegde een ad-hocgroep van deskundigen bestaande uit gynaecologen en patiëntenvertegenwoordigers over het klinische gebruik van deze geneesmiddelen en over de gebruiksduur ervan. Over het geheel genomen waren de deskundigen het erover eens dat het topische gebruik van geneesmiddelen met hoge sterktes estradiol voor de behandeling van vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen, als deze al worden gebruikt, wordt gezien als een beperkte tweedelijns optie, met onzekere voordelen en risico's ten opzichte van topische middelen met een lage dosis. Bovendien waren de deskundigen van mening dat het gebruik van deze preparaten met hoge doses voor topische toediening moet worden beperkt tot maximaal 4 weken, vooral met het oog op de systemische blootstellingsniveaus en de zeer beperkte beschikbare gegevens over het veiligheidsprofiel van langdurig gebruik.

In het licht van de bovenstaande elementen, met name de ernst van de ongewenste bijwerkingen die in verband worden gebracht met systemische blootstelling aan estradiol (bijvoorbeeld het risico op veneuze trombo-embolie, beroertes, eierstokkanker, endometriumcarcinoom), en het feit dat deze geneesmiddelen bedoeld zijn voor topisch gebruik (topische behandeling van symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogendeficiëntie), bleef het PRAC bij zijn standpunt dat het gebruik van deze geneesmiddelen moet worden beperkt tot één behandeling gedurende maximaal 4 weken.

Als de symptomen na 4 weken aanhouden, dienen andere behandelingen overwogen te worden.

Het PRAC beoordeelde ook de geschiktheid van de verpakkingsgrootten van de producten en concludeerde dat de verpakkingsgrootte van 25 g de geschikte grootte is voor de behandelingscyclus van 4 weken. Verpakkingsgrootten van meer dan 25 g kunnen leiden tot voortgezet gebruik van het product na 4 weken. Dergelijke verpakkingsgrootten mogen derhalve niet worden goedgekeurd.

Het PRAC heeft ook verzocht om bijwerking van de productinformatie, rekening houdend met de huidige klinische kennis over de veiligheid van oestrogeenproducten voor vaginale toediening waarvan de systemische blootstelling aan het oestrogeen hoger is dan het normale postmenopauzale bereik, met name gezien hiermee samenhangende risico's zoals trombo-embolische voorvallen, borst- en endometriumkanker. De productinformatie moet de elementen volgen voor middelen voor vaginaal gebruik die oestrogeen bevatten waarvan de systemische blootstelling aan oestrogeen boven het normale postmenopauzale bereik ligt, volgens de belangrijkste productinformatie over HST-middelen. Het in rubriek 4.8 van de SPC gemaakte onderscheid tussen de voor deze producten gemelde bijwerkingen en de bijwerkingen die werden waargenomen als klasse-effect van HST, werd in de productinformatie voldoende duidelijk geacht.

Om professionele zorgverleners en patiënten bewuster te maken van de beperkte gebruiksduur van maximaal 4 weken, heeft het PRAC verzocht om in de buiten- en binnenverpakking van de geneesmiddelen een omkaderde waarschuwing op te nemen. Bovendien moet de sterkte van de producten ook in microgram *per* gram crème/emulsie worden weergegeven.

Er werd ook overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners ('direct healthcare professional communication') en een voorlichtingsplan, om relevante professionele zorgverleners te informeren over de nieuwe aanbevelingen en risicobeperkende maatregelen.

## Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol bevatten (0,01% w/w) in aanmerking genomen;
- het PRAC heeft het geheel aan ingediende gegevens met betrekking tot het risico op bijwerkingen als gevolg van systemische absorptie van estradiol beoordeeld. Dit omvat de antwoorden van de vergunninghouders, gepubliceerde literatuur, spontane meldingen en het resultaat van een ad-hocgroep van deskundigen bestaande uit gynaecologen en patiëntenvertegenwoordigers. Het PRAC heeft ook de redenen in overweging genomen die één vergunninghouder (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) als basis voor zijn verzoek tot heronderzoek van de aanbeveling van het PRAC heeft ingediend;
- het PRAC was van oordeel dat de werkzaamheid van geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol bevatten (0,01% w/w) voor de behandeling van de symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen, ten opzichte van placebo gedurende een periode van 4 weken voldoende is aangetoond;
- gezien de momenteel beschikbare gegevens concludeerde het PRAC dat er sprake is van een systemische blootstelling boven het normale postmenopauzale bereik na topisch gebruik van geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol bevatten (0,01% w/w) die risicobeperkende maatregelen rechtvaardigt;
- het PRAC merkte op dat veiligheids- en werkzaamheidsgegevens over een behandeling langer dan 4 weken alsook herhaald gebruik van geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol bevatten (0,01% w/w), ontbreken of uiterst beperkt zijn. Gezien de beperkte gegevens, de systemische blootstelling aan estradiol boven het normale postmenopauzale bereik van deze producten en de risico's die in verband worden gebracht met de systemische blootstelling aan oestrogeen, mogen deze producten derhalve alleen worden gebruikt voor één enkele behandelingsperiode van maximaal 4 weken;
- het PRAC concludeerde ook dat de productinformatie moet worden bijgewerkt om rekening te houden met de huidige klinische kennis over de veiligheid van oestrogeenproducten voor vaginale toepassing waarvan de systemische blootstelling aan het oestrogeen hoger is dan het normale postmenopauzale bereik, met name gezien het risico op trombo-embolische voorvallen, borstkanker en endometriumkanker;
- om de risico's van langdurig of herhaald gebruik tot een minimum te beperken en ervoor te zorgen dat de patiënten zich aan de aanbevolen gebruiksduur houden, mag de maximale verpakkingsgrootte van het goedgekeurde geneesmiddel niet meer dan 25 g bedragen;
- tot slot concludeerde het PRAC dat de productinformatie moet worden bijgewerkt om het bewustzijn over de sterkte van deze geneesmiddelen en de maximale behandelingsperiode te vergroten. Daarnaast werd overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners om het beperkte gebruik en de waarschuwingen te benadrukken, en over de tijdschema's voor de verspreiding ervan;

heeft het PRAC, gezien het bovenstaande, in het licht van de beschikbare gegevens, waaronder de tijdens de heronderzoeksfase door Dr. August Wolff GmbH & Co. KG ingediende gedetailleerde redenen, geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol bevatten (0,01% w/w) gunstig blijft, mits wijzigingen in de productinformatie worden

aangebracht en andere risicobeperkende maatregelen worden genomen, zoals beschreven in deze aanbeveling.

### **Standpunt van de CMD(h)**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

### ***Algemene conclusie***

Als gevolg hiervan concludeert de CMD(h) dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol (0,01% w/w) bevatten gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen voor geneesmiddelen voor topisch gebruik die estradiol bevatten (0,01% w/w).