

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

La 4 aprilie 2019, CE a declanșat o procedură în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor pentru uz topic care conțin estradiol (0,01 % g/g) și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația (autorizațiile) de punere pe piață pentru aceste medicamente trebuie menținută (menținute), modificată (modificate), suspendată (suspendate) sau revocată (revocate).

La 16 ianuarie 2020, PRAC a adoptat o recomandare care ulterior a fost analizată de CMDh în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Substanța activă a acestor medicamente este estradiol sintetic 17 β , identic din punct de vedere chimic și biologic cu estradiolul uman endogen, care este responsabil pentru caracteristicile sexuale femeiești primare și secundare. După aplicarea vaginală, estradiolul este absorbit de epiteliul vaginal, în care determină creșterea numărului de celule superficiale și intermediare și reduce numărul celulelor bazale. Medicamentul este destinat atenuării simptomelor atrofiei vaginale sau ale sindromului genito-urinar în menopauză, care este definit ca un complex de simptome și semne asociate cu scăderea nivelului de estrogen și de alți steroizi sexuali, implicând modificări ale labiilor mari/mici, ale clitorisului, ale vestibulului/orificiului, ale vaginului, ale uretrei și ale vezicii urinare.

Această evaluare a fost inițiată ca urmare a datelor care indicau un nivel plasmatic ridicat de estradiol [comparabil cu nivelurile de estradiol determinate de medicamentele folosite în terapia de substituție hormonală (TSH) sistemică], peste limita valorilor de referință ale nivelurilor serice de estradiol postmenopauză descrise în literatura de specialitate (de la 10 până la 50 pg/ml), după administrarea vaginală a medicamentelor care conțin 100 de micrograme de estradiol pe gram.

La 4 aprilie 2019, CE a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc în cazul medicamentelor care conțin estradiol (0,01 % g/g) pentru uz topic și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

Domeniul de aplicare a acestei proceduri este limitat la medicamentele care conțin estradiol (0,01 % g/g) de uz topic (cremă, emulsie).

Medicamentele sunt comercializate în Austria, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Estonia, Germania, Ungaria, Letonia, Lituania și Slovacia.

La 9 decembrie 2019, un DAPP (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) a prezentat motive detaliate pentru reexaminarea recomandării PRAC referitoare la concluziile la care s-a ajuns cu privire la studiul farmacocinetic (studiul SCO 5109), la măsura în care informațiile de bază referitoare la medicamentele folosite în TSH se aplică informațiilor referitoare la medicamentele care conțin estradiol (0,01 % g/g) de uz topic și la proporționalitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor recomandate de PRAC.

Pe baza tuturor datelor disponibile și în urma unei evaluări atente a motivelor de reexaminare, PRAC și-a menținut poziția conform căreia expunerea sistemică la estradiol peste limita normală la postmenopauză după o singură administrare de medicamente pentru uz topic care conțin estradiol (0,01 % g/g) creează motive serioase de îngrijorare cu privire la riscurile pentru siguranță ale acestor medicamente, având în vedere că, pe baza datelor disponibile, nu pot fi excluse reacțiile adverse asociate cu expunerea sistemică la estradiol.

Astfel, s-a observat o creștere semnificativă a estradiolului sistemic de până la cinci ori peste limita superioară a nivelurilor serice de referință ale estradiolului postmenopauză, de 10-20 pg/ml, precum și o creștere peste limita superioară de referință, de 50 pg/ml. În plus, s-a observat că nivelul ridicat de estradiol, peste cel normal la menopauză, se menține până la 36 de ore după administrare.

În pofida datelor disponibile limitate – deoarece nu s-au efectuat studii de stabilire a dozei, iar pentru a sprijini eficacitatea a fost efectuat un singur studiu clinic controlat cu placebo, la un grup restrâns de paciente și cu o durată mică de utilizare (4 săptămâni) –, se consideră că eficacitatea a fost suficient dovedită, prin comparație cu placebo utilizat pe o perioadă de 4 săptămâni de tratament pentru indicația autorizată.

În ceea ce privește siguranța, deși există o expunere largă ulterior punerii pe piață, nu pot fi formulate concluzii clare cu privire la profilul de siguranță pe o perioadă mai lungă de 4 săptămâni numai pe baza rapoartelor individuale privind siguranța și având în vedere numărul mic de cazuri raportate.

Pe de altă parte, nu se poate interpreta că acest lucru reprezintă o asigurare privind lipsa riscurilor. Având în vedere natura acestor medicamente (uz topic) și faptul că sunt pe piață de zeci de ani, se poate considera că există un nivel considerabil de subraportare a reacțiilor adverse. Se consideră că majoritatea pacienților tratați cu estradiol 0,01 % g/g sunt de vârstă mai înaintată și suferă de boli preexistente, ceea ce poate reduce probabilitatea de identificare a reacțiilor adverse ca fiind potențial legate de expunerea la estradiol și de raportare a lor.

În baza de date EudraVigilance au fost depistate cazuri de raportare a unor reacții adverse sistemice după aplicarea topică a cremei cu estradiol 0,01 % g/g.

În aceste cazuri au fost raportate reacții grave în special din sfera riscurilor despre care se știe că sunt asociate cu utilizarea estradiolului în TSH sistemică (cancer de sân, accidente cerebrovasculare și îngroșarea endometriului). Cu toate acestea, în majoritatea acestor cazuri s-a menționat utilizarea terapiei de substituție hormonală sistemică concomitent cu utilizarea pe termen lung a unei creme cu estradiol în concentrație mare. Totuși, nu se poate exclude posibilitatea ca crema vaginală cu estradiol să aibă un efect cumulativ asupra riscurilor asociate cu TSH.

Majoritatea cazurilor raportate în total conțin mai mulți factori de confuzie, și nu pot fi excluse reacțiile adverse sistemice asociate exclusiv medicamentelor care conțin estradiol 100 micrograme pe gram pentru uz intravaginal. Cu toate acestea, din cauza subraportării cunoscute în special la medicamentele de uz topic și având în vedere populația țintă (femei la postmenopauză care primesc mai multe medicamente concomitent și au mai mulți factori de risc), lipsa unor raportări fără factori de confuzie nu poate fi echivalată cu lipsa oricărui risc. Mai mult, semnalele pentru evenimente de interes, cum ar fi carcinomul, sunt în general greu de depistat, mai ales având un set de date limitat. Deși nu a putut fi depistat niciun nou motiv de îngrijorare relevant privind siguranța din datele raportate disponibile în prezent, dată fiind insuficiența lor, nu pot fi trase concluzii clare privind siguranța medicamentelor care conțin estradiol 0,01 % g/g pentru uz topic în contextul ulterior punerii pe piață.

În literatura de specialitate, datele privind siguranța sunt, de asemenea, cu totul insuficiente. Singurul studiu (SCO 5174) care a identificat 83 de reacții adverse fără gravitate la 29 de paciente din cele 51 tratate a urmărit administrarea tratamentului timp de numai 4 săptămâni. În plus, expunerea pe termen lung la medicamente pentru uz topic care conțin estradiol 0,01 % g/g nu este documentată. Majoritatea studiilor existente s-au axat pe medicamente cu estradiol în doză mică, care au demonstrat caracteristici diferite față de medicamentele cu estradiol în doză mai mare. Per ansamblu, deși analiza literaturii de specialitate nu a identificat niciun motiv de îngrijorare nou, încă nu există suficiente informații privind siguranța medicamentelor care conțin estradiol 0,01 % g/g pentru uz topic administrate pe termen lung.

PRAC a consultat un grup de experți ad-hoc format din medici ginecologi și reprezentanți ai pacienților pe tema utilizării clinice a acestor medicamente, precum și pe tema duratei de utilizare. În general, experții au convenit asupra faptului că, dacă are loc, utilizarea topică a medicamentelor care conțin estradiol în concentrații mari pentru tratamentul atrofiei vaginale la femei în postmenopauză este considerată o opțiune terapeutică limitată, de linia a doua, cu beneficii și riscuri incerte comparativ cu medicamentele de uz topic în doză mică. În plus, experții au considerat că utilizarea acestor preparate cu doză mare și aplicare topică trebuie limitată la maximum 4 săptămâni, în special având în vedere nivelurile de expunere sistemică care se ating și disponibilitatea unor date foarte limitate privind profilul de siguranță al utilizării pe termen mai lung.

Având în vedere elementele de mai sus, în special gravitatea reacțiilor adverse asociate cu expunerea sistemică la estradiol (de ex. riscul de tromboembolie venoasă, de accident vascular cerebral, de cancer ovarian și de carcinom endometrial) și faptul că aceste medicamente sunt menite să acționeze la nivel local, precum și utilizarea preconizată (tratamentul topic al simptomelor de atrofie vaginală cauzate de deficitul de estrogen), PRAC și-a menținut opinia că utilizarea acestor medicamente trebuie limitată la un singur ciclu de tratament de maximum 4 săptămâni.

Dacă simptomele persistă mai mult de 4 săptămâni, trebuie luate în considerare terapii alternative.

PRAC a evaluat și cât sunt de potrivite dimensiunile de ambalare a medicamentelor și a concluzionat că mărimea de 25 g este cea potrivită pentru ciclul de tratament de 4 săptămâni. Formatele de ambalare care depășesc 25 g ar putea duce la utilizarea mai lungă de 4 săptămâni a medicamentului, motiv pentru care nu trebuie autorizate.

De asemenea, PRAC a solicitat ca informațiile referitoare la medicament să fie actualizate prin luarea în considerare a cunoștințelor clinice curente privind siguranța medicamentelor cu estrogen pentru aplicare vaginală în cazul cărora expunerea sistemică la estrogen este mai mare decât limita normală în postmenopauză, în special în ceea ce privește riscurile asociate, cum ar fi evenimentele tromboembolice sau cancerul mamar și cel endometrial. Informațiile referitoare la medicament trebuie să urmărească aspectele privind medicamentele cu estrogen pentru aplicare vaginală în care expunerea sistemică la estrogen este mai mare decât limita normală la postmenopauză, conform informațiilor de bază referitoare la medicamentele utilizate în TSH. S-a considerat că este suficient de clar ca în informațiile referitoare la medicament, la punctul 4.8 din RCP, să se facă o diferențiere între reacțiile adverse raportate pentru aceste medicamente și reacțiile adverse observate ca efect de clasă în TSH.

Pentru a spori gradul de conștientizare al profesioniștilor din domeniul sănătății și al pacienților cu privire la durata limitată de utilizare de 4 săptămâni, PRAC a solicitat ca pe ambalajul secundar și pe cel primar al medicamentului să se includă o atenționare încadrată într-un chenar. În plus, concentrația medicamentelor trebuie afișată și în micrograme pe gram de cremă/emulsie.

De asemenea, s-a convenit asupra unei comunicări directe destinate profesioniștilor din domeniul sănătății, însoțită de un plan de comunicare, menite să informeze profesioniștii relevanți cu privire la noile recomandări și măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât:

- Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin estradiol (0,01 % g/g) pentru uz topic;

- PRAC a evaluat totalitatea datelor prezentate în ceea ce privește riscul de reacții adverse la medicament cauzate de absorbția sistemică a estradiolului. Acestea cuprind răspunsurile transmise de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, literatura de specialitate publicată, raportările spontane și constatările unui grup de experți ad-hoc, format din medici ginecologi și reprezentanți ai pacientelor. PRAC a analizat și motivele prezentate de un DAPP (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) ca temei al solicitării de reexaminare a recomandării PRAC;
- PRAC a considerat că a fost suficient demonstrată, prin comparație cu placebo, eficacitatea medicamentelor care conțin estradiol (0,01 % g/g) de uz topic pentru tratamentul timp de 4 săptămâni al simptomelor de atrofie vaginală cauzate de deficitul de estrogen la femeile în postmenopauză;
- Având în vedere datele disponibile în prezent, PRAC a concluzionat că, în urma utilizării topice a medicamentelor care conțin estradiol (0,01 % g/g), există o expunere sistemică care depășește limita normală postmenopauză și care impune măsuri de reducere la minimum a riscurilor;
- PRAC a constatat că datele privind siguranța și eficacitatea referitoare la tratamentul mai lung de 4 săptămâni, precum și cele referitoare la utilizarea repetată a medicamentelor care conțin estradiol (0,01 % g/g) pentru uz topic fie lipsesc, fie sunt extrem de limitate. Prin urmare, având în vedere datele limitate, expunerea sistemică la estradiol care depășește limita normală postmenopauză în cazul acestor medicamente și riscurile asociate expunerii sistemice la estrogen, medicamentele în cauză trebuie utilizate într-un singur ciclu de tratament pe o perioadă de maximum 4 săptămâni;
- De asemenea, PRAC a concluzionat ca informațiile referitoare la medicament trebuie actualizate pentru a se lua în considerare cunoștințele clinice curente privind siguranța medicamentelor cu estrogen cu aplicare vaginală în care expunerea sistemică la estrogen este mai mare decât limita normală postmenopauză, în special privind riscurile de tromboembolie, de cancer mamar și endometrial;
- Pentru a reduce la minimum riscul de utilizare prelungită sau repetată și a asigura respectarea de către paciente a duratei de utilizare recomandate, dimensiunea maximă de ambalare a medicamentului autorizat nu trebuie să depășească 25 g;
- În sfârșit, PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament trebuie actualizate astfel încât să sporească gradul de conștientizare cu privire la concentrația acestor medicamente și la perioada maximă de tratament. În plus, s-a convenit asupra unei comunicări directe destinate profesioniștilor din domeniul sănătății prin care să se pună în evidență restricționarea utilizării și atenționările, împreună cu calendarul de distribuție.

Având în vedere cele menționate mai sus, PRAC a concluzionat, pe baza datelor disponibile, care includ motivele detaliate prezentate de Dr. August Wolff GmbH & Co. KG în timpul etapei de reexaminare, că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin estradiol (0,01 % g/g) pentru uz topic rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament și a luării măsurilor de reducere la minimum a riscurilor conform celor menționate în prezenta recomandare.

Poziția CMDh

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin estradiol (0,01 % g/g) pentru uz topic rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament conform celor descrise mai sus.

Prin urmare, CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin estradiol (0,01 % g/g) pentru uz topic.