

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Evropska komisija je 4. aprila 2019 sprožila postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislekov na razmerje med tveganjem in koristjo zdravil za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m), ter izda priporočilo, ali naj se dovoljenje(-a) za promet z zdravilom ohrani(-jo), spremeni(-jo), začasno umakne(-jo) ali prekliče(-jo).

Odbor PRAC je 16. januarja 2020 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Učinkovina v teh zdravilih je sintetični 17 β -estradiol, ki je kemijsko in biološko enak endogenemu človeškemu estradiolu, ta pa je odgovoren za primarne in sekundarne spolne značilnosti pri ženskah. Po vaginalni uporabi se estradiol absorbira v vaginalni epitelij, kjer povzroči povečanje števila površinskih in vmesnih celic ter zmanjša število bazalnih celic. Namenjen je lajšanju simptomov atrofije vagine ali genitourinarnega sindroma v menopavzi, ki je opredeljen kot sklop simptomov in znakov, povezanih z znižanjem vrednosti estrogena in drugih spolnih steroidov, ki zajemajo spremembe na velikih in malih sramnih ustnicah, klitorisu, vestibulumu/introitusu, vagini, sečnici in sečnem mehurju.

Ta pregled je bil sprožen na podlagi podatkov, ki so pokazali visoke ravni estradiola v plazmi (primerljive z ravnmi estradiola pri zdravilih za sistemsko nadomestno hormonsko zdravljenje – HNZ), in sicer nad pomenopavznim referenčnim razponom ravni estradiola v serumu (od 10 do 50 pg/ml), ki so bile opisane v literaturi, po vaginalni uporabi zdravil, ki vsebujejo 100 mikrogramov estradiola *na gram*.

Evropska komisija je 4. aprila 2019 sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislekov na razmerje med tveganjem in koristjo zdravil za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m), ter izda priporočilo, ali naj se zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

Obseg tega postopka je omejen na zdravila za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m) (krema, emulzija).

Zdravila se tržijo v Avstriji, Bolgariji, na Hrvaškem, Češkem, v Estoniji, Nemčiji, na Madžarskem, v Latviji, Litvi in na Slovaškem.

Eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) je 9. decembra 2019 predložil podrobne razloge za ponovno preučitev priporočila odbora PRAC glede zaključkov o farmakokinetični študiji (študiji SCO 5109), uporabnosti ključnih informacij o zdravilih za HNZ pri informacijah o zdravilih za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m), in o sorazmernosti ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki jih je priporočil odbor PRAC.

Odbor PRAC je na podlagi vseh razpoložljivih podatkov in po skrbni presoji razlogov za ponovno preučitev vztrajalo pri svojem stališču, da sistemska izpostavljenost estradiolu nad normalnim pomenopavznim razponom po enkratnem odmerku zdravil za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m), vzbuja resne dvome o varnostnih tveganjih teh zdravil, saj na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče izključiti neželenih učinkov, povezanih s sistemsko izpostavljenostjo estradiolu.

Dejansko so opazili pomembno zvišanje vrednosti sistemskega estradiola, petkrat višje od zgornje meje pomenopavznih referenčnih ravni estradiola v serumu, tj. 10–20 pg/ml, ter zvišanje nad zgornjo referenčno mejo, ki znaša 50 pg/ml. Poleg tega so opazili, da zvišane vrednosti estradiola nad menopavznimi ravnmi trajajo do 36 ur po uporabi.

Kljub temu da so razpoložljivi podatki omejeni, saj ni bila opravljena nobena študija ugotavljanja odmerka, opravljena pa je bila le ena s placebom nadzorovana klinična študija v podporo učinkovitosti pri omejeni skupini bolnic in z omejenim trajanjem uporabe (4 tedni), velja učinkovitost v primerjavi s placebom v 4-tedenskem obdobju zdravljenja pri odobreni indikaciji za zadostno.

Kar zadeva varnost, čeprav je izpostavljenost iz obdobja trženja velika, na podlagi poročil o varnosti pri posameznih primerih in zaradi majhnega števila primerov, o katerih so poročali, ni mogoče izpeljati dokončnih zaključkov o varnostnem profilu, ki presega 4 tedne.

Vendar pa tega ni mogoče razlagati kot zagotovilo za odsotnost tveganja. Glede na naravo teh zdravil (topikalna uporaba) in dejstvo, da so že desetletja na trgu, je lahko pričakovati prenizko število primerov poročanja o neželenih učinkih. Večina bolnic, ki se zdravijo z estradiolom 0,01 % m/m, naj bi bila starejša in z osnovnimi boleznimi, zaradi česar je manj verjetno, da bi se neželeni učinki pripisali izpostavljenosti estradiolu in da bi se o njih poročalo.

Primeri, pri katerih so poročali o sistemskih neželenih učinkih po topikalni uporabi kreme z estradiolom 0,01 % m/m, so bili najdeni v zbirki podatkov Eudravigilance.

Resni učinki, o katerih so poročali v teh primerih, so bili večinoma tveganja, za katera je znano, da so povezana z uporabo estradiola pri sistemskem HNZ (rak dojke, cerebrovaskularni insulti in zadebelitev endometrija). Pri večini teh primerov se je sistemsko HNZ uporabljalo hkrati z dolgotrajno uporabo kreme z estradiolom v visoki koncentraciji. Kljub temu ni mogoče izključiti morebitnega aditivnega učinka vaginalne kreme z estradiolom poleg tveganj, povezanih s HNZ.

V večini vseh kliničnih primerov se pojavlja več motečih dejavnikov, zato sistemskih neželenih učinkov, povezanih samo z zdravili za intravaginalno uporabo, ki vsebujejo 100 mikrogramov estradiola na gram, ni mogoče izključiti. Vendar zaradi znanega pomanjkljivega poročanja, zlasti pri topikalnih zdravilih in glede na ciljno populacijo (ženske po menopavzi s številnimi sočasnimi zdravili in dejavniki tveganja) odsotnosti poročil brez motečih dejavnikov ni mogoče pojasniti kot odsotnost tveganja. Nadalje je signale za pomembne dogodke, kot je karcinom, na splošno težko identificirati, zlasti z omejenim naborom podatkov. Čeprav iz trenutno razpoložljivih podatkov iz primerov, o katerih so poročali, glede na njihovo maloštevilnost ni mogoče identificirati novih pomembnih varnostnih pomislekov, dokončnih zaključkov o varnosti zdravil za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol 0,01 % m/m, v obdobju trženja ni mogoče izpeljati.

Tudi podatki o varnosti iz literature so zelo maloštevilni. Edina študija (SCO 5174), v kateri so identificirali 83 neželenih učinkov, ki niso bili resni, pri 29 od 51 zdravljenih bolnikov, je trajala samo 4 tedne. Poleg tega dolgoročna izpostavljenost zdravilom za topikalno uporabo, ki vsebujejo 0,01 % m/m, ni dokumentirana. Večina obstoječih študij se je osredotočala na zdravila z majhnim odmerkom estradiola, ki so imela drugačne značilnosti kot zdravila z večjim odmerkom estradiola. Čeprav pregled literature ni razkril novih pomislekov o varnosti, so informacije o varnosti pri dolgoročni uporabi zdravil z estradiolom 0,01 % m/m za topikalno uporabo še vedno pomanjkljive.

Odbor PRAC se je posvetoval z ad hoc strokovno skupino ginekologov in predstavnikov bolnic glede klinične uporabe teh zdravil ter glede trajanja njihove uporabe. Na splošno so se strokovnjaki strinjali, da je topikalna uporaba zdravil, ki vsebujejo estradiol v visoki jakosti, za zdravljenje atrofije vagine pri ženskah po menopavzi, če se že uporabljajo, omejena terapevtska možnost druge izbire, z negotovimi koristmi in tveganji v primerjavi s topikalnimi zdravili v majhnem odmerku. Poleg tega so strokovnjaki menili, da je treba uporabo teh pripravkov s topikalno aplikacijo v velikem odmerku omejiti na največ 4 tedne, zlasti z upoštevanjem doseženih ravni sistemskih izpostavljenosti in zelo omejenih razpoložljivih podatkov o varnostnem profilu pri dolgoročni uporabi.

Glede na zgoraj navedeno, zlasti na resnost neželenih učinkov, povezanih s sistemsko izpostavljenostjo estradiolu (npr. tveganje za vensko tromboembolijo, možgansko kap, rak jajčnikov, karcinom

endometrija), in dejstvo, da so ta zdravila namenjena lokalnemu delovanju, ter glede na predvideno uporabo (topikalno zdravljenje simptomov vaginalne atrofije zaradi pomanjkanja estrogena) je odbor PRAC vztrajal pri svojem stališču, da je treba uporabo teh zdravil omejiti na enkratno zdravljenje v trajanju največ 4 tedne.

Če simptomi vztrajajo več kot 4 tedne, je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja.

Odbor PRAC je prav tako ovrednotil ustreznost velikosti pakiranj zdravil in zaključil, da je velikost pakiranja 25 g ustrezna za 4-tedenski cikel zdravljenja. Velikosti pakiranj, ki presegajo 25 g, bi lahko privedle do več kot 4-tedenske uporabe zdravila, zato takšne velikosti pakiranj ne smejo biti odobrene.

Odbor PRAC je prav tako zahteval, da se informacije o zdravilu posodobijo z upoštevanjem trenutnega kliničnega poznavanja varnosti estrogenskih zdravil za vaginalno uporabo, pri katerih je sistemska izpostavljenost višja od normalnega pomenopavznega razpona, zlasti glede povezanih tveganj, kot so trombombolični dogodki ter rak dojke in endometrija. Informacije o zdravilu morajo slediti elementom, ki jih vsebujejo informacije o estrogenskih zdravilih za vaginalno uporabo, pri katerih je sistemska izpostavljenost višja od normalnega pomenopavznega razpona, in sicer glede na ključne informacije o zdravilih za HNZ. Ocenili so, da je razlikovanje med neželenimi dogodki, o katerih so poročali pri teh zdravilih, in neželenimi dogodki, ki so jih med HNZ opazili kot učinek razreda zdravil, v informacijah o zdravilu v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, dovolj jasno.

Za povečanje ozaveščenosti zdravstvenih delavcev in bolnic o trajanju uporabe, omejenem na 4 tedne, je odbor PRAC zahteval, da se na zunanjo in notranjo ovojnino zdravil vključi okvirček z opozorilom. Poleg tega je treba jakost zdravil navesti tudi v mikrogramih *na* gram kreme/emulzije.

Dogovorili so se tudi za neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, skupaj z načrtom obveščanja, za seznanjanje zadevnih zdravstvenih delavcev z novimi priporočili in ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m);
- odbor PRAC je pregledal vse predložene podatke glede tveganja za neželene učinke, ki so posledica sistemske absorpcije estradiola. To vključuje odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, objavljeno literaturo, spontano poročanje ter izid posvetovanja ad hoc strokovne skupine ginekologov in predstavnikov bolnic. Odbor PRAC je preučil tudi razloge, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) predložil kot osnovo za ponovno preučitev priporočila odbora PRAC;
- odbor PRAC je presodil, da je bila učinkovitost zdravil za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m), med 4-tedenskim zdravljenjem simptomov atrofije vagine, ki je posledica pomanjkanja estrogena pri ženskah po menopavzi, v primerjavi s placebom zadostno dokazana;
- odbor PRAC je glede na trenutno razpoložljive podatke zaključil, da so zaradi sistemske izpostavljenosti nad normalnim pomenopavznim razponom, do katere pride po topikalni uporabi zdravil za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01% m/m), potrebni ukrepi za zmanjšanje tveganja;

- odbor PRAC je opozoril, da so podatki o varnosti in učinkovitosti zdravljenja, ki presega 4 tedne, in večkratne uporabe zdravil za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m), bodisi pomanjkljivi ali zelo omejeni. Zato se smejo glede na omejitve podatkov, glede na sistemsko izpostavljenost estradiolu nad normalnim pomenopavznim razponom teh zdravil in glede na tveganja, povezana s sistemsko izpostavljenostjo estrogenu, ta zdravila uporabljati samo za enkratno zdravljenje, ki traja največ 4 tedne;
- odbor PRAC je prav tako zaključil, da je treba informacije o zdravilu posodobiti z upoštevanjem trenutnega kliničnega poznavanja varnosti estrogenskih zdravil za vaginalno uporabo, pri katerih je sistemsko izpostavljenost višja od normalnega pomenopavznega razpona, zlasti glede povezanih tveganj, kot so trombombolični dogodki ter rak dojke in endometrija;
- za zmanjšanje tveganja za dolgotrajno ali večkratno uporabo ter za zagotavljanje, da bodo bolnice ravnale v skladu z navodili, največja odobrena velikost pakiranja zdravila ne sme presegati 25 g;
- končno je odbor PRAC zaključil, da je treba informacije o zdravilu posodobiti, da se poveča ozaveščenost o jakosti teh zdravil in o najdaljšem obdobju zdravljenja. Poleg tega so se dogovorili za neposredno obvestilo za zdravstvene delavce s poudarjeno omejeno uporabo in opozorili, skupaj s časovnicami za njihovo distribucijo.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor PRAC na podlagi razpoložljivih podatkov, vključno s podrobnim razlogi, ki jih je predložila družba Dr. August Wolff GmbH & Co. KG med fazo ponovne preučitve, zaključil, da razmerje med tveganjem in koristjo zdravil za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m), ostaja ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in drugi ukrepi za zmanjšanje tveganja, opisani v tem priporočilu.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganjem in koristjo zdravil za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m), še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili za topikalno uporabo, ki vsebujejo estradiol (0,01 % m/m).