Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El 04 de abril de 2019, la CE inició un procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al PRAC que evaluara el efecto de las cuestiones anteriores en la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/p) de uso tópico y emitiera una recomendación sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de comercialización de estos productos.

El PRAC adoptó una recomendación el 16 de enero de 2020 que a continuación fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El principio activo de estos productos es 17 β -estradiol sintético, química y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno, que es responsable de los caracteres sexuales primarios y secundarios femeninos. Tras su aplicación vaginal, el estradiol es absorbido por el epitelio vaginal, donde provoca el aumento del número de células superficiales e intermedias y reduce el número de células basales. Está destinado a aliviar los síntomas de atrofia vaginal o síndrome genitourinario en la menopausia, que se define como un conjunto de signos y síntomas asociados a la disminución de estrógeno y otros esteroides sexuales que implican cambios en labios mayores/menores, clítoris, vestíbulo/introito, vagina, uretra y vejiga.

Esta revisión se inició una vez que los datos mostraron un elevado nivel plasmático de estradiol (comparable a los niveles de estradiol de productos para terapia hormonal sustitutiva sistémica; THS), por encima de los valores del intervalo de referencia de los niveles séricos de estradiol posmenopáusicos descritos en la bibliografía (de 10 a 50 pg/ml) tras la administración vaginal de los medicamentos que contienen 100 microgramos de estradiol *por* gramo.

El 04 de abril de 2019, la CE inició un procedimiento de arbitraje en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/p) de uso tópico y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El alcance de este procedimiento se limita a los medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/ p) de uso tópico (crema, emulsión).

Los productos están comercializados en Austria, Bulgaria, Croacia, República Checa, Estonia, Alemania, Hungría, Letonia, Lituania y Eslovaquia.

El 9 de diciembre de 2019, un TAC (el Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) presentó motivos detallados para revisar la recomendación del PRAC con relación a las conclusiones extraídas del estudio farmacocinético (estudio SCO 5109), la aplicabilidad de la información básica sobre el producto de los medicamentos de THS a la información sobre el producto de medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/p) de uso tópico y sobre la proporcionalidad de las medidas de minimización de riesgos recomendadas por el PRAC.

Sobre la base de toda la información disponible y habiendo evaluado detalladamente los motivos para la revisión, el PRAC se mantuvo en su postura de que la exposición sistémica al estradiol por encima del intervalo posmenopáusico normal después de una sola administración de medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/p) de uso tópico plantea serias dudas sobre los riesgos de seguridad de estos productos, ya que las reacciones adversas asociadas a la exposición sistémica al estradiol no se pueden excluir sobre la base de los datos disponibles.

De hecho, se observó un incremento significativo del estradiol sistémico cinco veces por encima del límite superior de los niveles séricos de estradiol posmenopáusicos de referencia de 10-20 pg/ml, así como un aumento por encima del límite superior de referencia de 50 pg/ml. Además, se observan niveles elevados de estradiol por encima de los niveles menopáusicos hasta 36 horas después de la administración.

A pesar de los limitados datos disponibles, ya que no se han realizado estudios de búsqueda de dosis y solo se realizó un ensayo clínico controlado con placebo para respaldar la eficacia en un grupo limitado de pacientes y con una duración de uso limitada (4 semanas), la eficacia se considera suficientemente demostrada en comparación con el placebo durante un período de 4 semanas de tratamiento en la indicación autorizada.

En cuanto a la seguridad, aunque hay una gran exposición posterior a la comercialización, no se pueden extraer conclusiones definitivas con respecto al perfil de seguridad más allá de las 4 semanas basadas solo en informes de seguridad de casos individuales y debido al bajo número de casos notificados.

No obstante, no se puede interpretar esto como una garantía de ausencia de riesgo. Dada la naturaleza de estos productos (tópicos) y el hecho de que llevan décadas comercializados, se puede intuir un nivel considerable de infranotificación de RAM. Es de esperar que la mayoría de las pacientes tratadas con estradiol al 0,01% p/p sean de edad más avanzada y sufran enfermedades subyacentes, lo que podría hacer menos probable la identificación de efectos adversos como potencialmente relacionados con la exposición al estradiol y su notificación.

En Eudravigilance se identificó la notificación de casos de RAM sistémicas tras la aplicación tópica de estradiol al 0,01 % p/p en crema.

En estos casos, se notificaron reacciones graves principalmente relativas a riesgos que se saben relacionados con el uso de estradiol en TSH sistémica (cáncer de mama, accidentes cerebrovasculares y engrosamiento endometrial). Sin embargo, en la mayoría de estos casos, se usó concomitantemente TSH sistémica, a la vez que se describía un uso a largo plazo de crema con alta concentración de estradiol. Sin embargo, no se puede descartar un posible efecto aditivo de la crema vaginal de estradiol en los riesgos asociados con la TSH.

La mayoría de los informes de casos presentan varios factores de confusión, y las RAM sistémicas solo relacionadas con medicamentos de uso intravaginal que contienen 100 microgramos de estradiol por gramo no se pueden excluir. Sin embargo, debido a la conocida infranotificación, especialmente con respecto a productos tópicos, y teniendo en cuenta la población objetivo (mujeres posmenopáusicas con muchos medicamentos concomitantes y factores de riesgo), la falta de informes no confusos no se puede explicar como una ausencia de riesgo. Además, los síntomas de episodios relevantes, como el carcinoma, son en general difíciles de identificar, especialmente con un conjunto de datos limitado. Aunque no se pudo identificar ningún motivo nuevo relevante de preocupación para la seguridad a partir de los datos actuales disponibles dada su escasez, no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad de los medicamentos que contienen 0,01 % p/p de estradiol de uso tópico en el ámbito de la postcomercialización.

Los datos de seguridad extraídos de la bibliografía también son extremadamente escasos. El único estudio (SCO 5174), que identificó 83 RAM no graves en 29 pacientes de 51 pacientes con tratamiento, tenía solo 4 semanas de tratamiento. Además, no está documentada la exposición a largo plazo a medicamentos de uso tópico que contengan 0,01 % p/p de estradiol. La mayoría de los estudios existentes se centraron en productos con dosis bajas de estradiol que presentaban características diferentes de las de los productos con dosis más elevadas de estradiol. En general, aunque la revisión de la bibliografía no desveló ninguna nueva preocupación de seguridad, todavía falta información de

seguridad sobre los medicamentos con estradiol al 0,01 % p/p de uso tópico cuando se usan a largo plazo.

El PRAC consultó a un grupo de expertos ginecólogos ad-hoc y representantes de pacientes sobre el uso clínico de estos medicamentos, así como sobre la duración de su uso. En general, los expertos coincidieron en que el uso tópico de productos que contienen estradiol en concentraciones elevadas para el tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas, si es el caso, se considera una opción terapéutica de segunda línea limitada, con beneficios y riesgos dudosos en comparación con los productos tópicos en dosis bajas. Además, los expertos consideraban que el uso de estas preparaciones en dosis altas y aplicación tópica debería limitarse a un máximo de 4 semanas, en particular teniendo en cuenta los niveles de exposición sistémica alcanzados y los datos muy limitados disponibles relativos al perfil de seguridad del uso a más largo plazo.

En vista de los elementos anteriores, en particular la gravedad de las reacciones adversas asociadas a la exposición sistémica a estradiol (por ejemplo, riesgo de tromboembolismo venoso, ictus, cáncer de ovario y carcinoma endometrial) y el hecho de que estos medicamentos están destinados a actuar localmente y su uso previsto (tratamiento tópico de los síntomas de atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógenos), el PRAC mantuvo su postura de que el uso de estos productos debe limitarse a un único tratamiento durante un máximo de 4 semanas.

Si los síntomas persisten más allá de 4 semanas, se considerarán tratamientos alternativos.

El PRAC también evaluó la adecuación de los tamaños de los envases de los productos y concluyó que el tamaño de envase de 25 g es el adecuado para el ciclo de tratamiento de 4 semanas. Los envases de tamaños superiores a 25 g podrían llevar a un uso más prolongado del producto superior a 4 semanas y, por lo tanto, dichos tamaños no deben autorizarse.

El PRAC solicitó también que la información sobre el producto se actualice teniendo en cuenta el conocimiento clínico actual sobre la seguridad de los productos de estrógenos para aplicación vaginal, cuya exposición sistémica al estrógeno es superior al intervalo posmenopáusico normal, especialmente con respecto a los riesgos asociados, como episodios de tromboembolismo y cánceres de mama y endometrio. La información sobre el producto debe seguir los elementos de los productos de estrógeno de aplicación vaginal, cuya exposición sistémica al estrógeno es superior al intervalo posmenopáusico normal, de acuerdo con la información básica del producto relativa a productos de TSH. La distinción en la sección 4.8 del RCP entre los episodios adversos notificados para estos productos y los episodios adversos que se observaron como efecto de clase en el tratamiento de TSH se consideró suficientemente clara en la información sobre el producto.

Para aumentar la concienciación de los profesionales sanitarios y los pacientes sobre la duración de uso limitada a 4 semanas, el PRAC solicitó que se incluyera un recuadro de advertencia en el acondicionamiento exterior e interior de los medicamentos. Además, la concentración de los productos también debe figurar en microgramos *por* gramo de crema/emulsión.

También se acordó una comunicación directa con los profesionales sanitarios, junto con un plan de comunicación, para informar a los profesionales sanitarios pertinentes sobre las nuevas recomendaciones y las medidas de minimización del riesgo.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) examinó el procedimiento establecido en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/p) de uso tópico.
- El PRAC revisó la totalidad de los datos presentados relativos al riesgo de reacciones adversas debidas a la absorción sistémica de estradiol. Esto incluye las respuestas presentadas por los titulares de autorizaciones de comercialización, la bibliografía publicada, notificaciones espontáneas, así como el resultado de un grupo de expertos ginecólogos ad-hoc y representantes de los pacientes. El PRAC también consideró los motivos presentados por un TAC (el Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) como fundamento de su solicitud de revisión de la recomendación del PRAC.
- El PRAC consideró que se ha demostrado suficientemente la eficacia de los medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/p) de uso tópico en comparación con el placebo durante un período de tratamiento de 4 semanas en el tratamiento de los síntomas de atrofia vaginal debida a la deficiencia de estrógenos. en mujeres posmenopáusicas;
- En vista de los datos disponibles actualmente, el PRAC concluyó que existe una exposición sistémica por encima del intervalo posmenopáusico normal tras el uso tópico de medicamentos que contienen estradiol (0,01% p/p) de uso tópico que justifica las medidas de minimización del riesgo.
- El PRAC señaló que los datos de seguridad y eficacia del tratamiento durante más de 4 semanas, así como el uso repetido de medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/p) de uso tópico no existen o son extremadamente limitados. Por lo tanto, dada la limitación de los datos, la exposición sistémica al estradiol por encima del intervalo posmenopáusico normal de estos productos y los riesgos asociados a la exposición sistémica al estrógeno, estos productos solo deben usarse durante un único período de tratamiento de 4 semanas como máximo;
- El PRAC también concluyó que se debe actualizar la información sobre el producto para tener en cuenta el conocimiento clínico actual sobre la seguridad de los productos de estrógenos de aplicación vaginal, cuya exposición sistémica al estrógeno es superior al intervalo posmenopáusico normal, especialmente con respecto a los riesgos de episodios de tromboembolismo y cáncer de mama y endometrio.
- Para minimizar el riesgo del uso prolongado o repetido y para asegurar que los pacientes cumplen con la duración de uso recomendada, el tamaño máximo del envase del medicamento autorizado no debe exceder los 25 g;
- Finalmente, el PRAC concluyó que se debe actualizar la información del producto para incrementar la concienciación sobre la concentración de estos medicamentos y sobre el período máximo de tratamiento. Además, se acordó una comunicación directa de los profesionales sanitarios para destacar el uso restringido y las advertencias, junto con los plazos para su distribución.

En vista de lo anterior, el PRAC concluyó, a la luz de los datos disponibles, incluidos los motivos detallados presentados por el Dr. August Wolff GmbH & Co. KG durante la fase de revisión, que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/p) de uso tópico sigue siendo favorable, sujeto a cambios en la información sobre el producto y otras medidas de minimización de riesgos como se describe en la presente recomendación.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Conclusión general

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/p) de uso tópico, sigue siendo favorable sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por consiguiente, el CMDh recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen estradiol (0,01 % p/p) de uso tópico.