

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 4 de abril de 2019, a CE desencadeou um procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supracitadas na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico e que emitisse uma recomendação sobre se a(s) autorização(ões) de introdução no mercado destes medicamentos deveria(m) ser mantida(s), alterada(s), suspensa(s) ou revogada(s).

O PRAC adotou uma recomendação em 16 de janeiro de 2020, que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O princípio ativo destes medicamentos é o estradiol-17 β sintético, química e biologicamente idêntico ao estradiol humano endógeno, que é responsável pelas características sexuais femininas primárias e secundárias. Após a aplicação vaginal, o estradiol é absorvido pelo epitélio vaginal, onde provoca o aumento do número de células superficiais e intermédias e diminui o número de células basais. Destina-se a aliviar os sintomas da atrofia vaginal ou da síndrome geniturinária na menopausa, que é definida como um complexo de sintomas e sinais associados à diminuição do estrogénio e de outros esteroides sexuais que envolvem alterações nos lábios maiores/menores, no clítoris, no vestíbulo/introito, na vagina, na uretra e na bexiga.

Esta revisão foi iniciada após os dados terem revelado um elevado nível plasmático de estradiol (comparável aos níveis de estradiol dos medicamentos para terapêutica hormonal de substituição (THS) sistémica), acima dos valores do intervalo de referência dos níveis séricos de estradiol pós-menopáusicos descritos na literatura (de 10 a 50 pg/mL), após administração vaginal dos medicamentos contendo 100 microgramas de estradiol *por grama*.

Em 4 de abril de 2019, a CE desencadeou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supracitadas na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico e que emitisse uma recomendação sobre se a(s) autorização(ões) de introdução no mercado relevante(s) deveria(m) ser mantida(s), alterada(s), suspensa(s) ou revogada(s).

O âmbito deste procedimento está limitado a medicamentos que contêm estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico (creme, emulsão).

Os medicamentos são comercializados na Áustria, Bulgária, Croácia, República Checa, Estónia, Alemanha, Hungria, Letónia, Lituânia e Eslováquia.

Em 9 de dezembro de 2019, um titular da AIM (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) apresentou fundamentos pormenorizados para a reavaliação da recomendação do PRAC sobre as conclusões retiradas do estudo farmacocinético (estudo SCO 5109), a aplicabilidade da informação principal dos medicamentos de THS à informação dos medicamentos que contêm estradiol (0,01% m/m) para uso tópico e sobre a proporcionalidade das medidas de minimização do risco recomendadas pelo PRAC.

Com base em todos os dados disponíveis e tendo avaliado cuidadosamente os fundamentos da reavaliação, o PRAC manteve a sua posição de que a exposição sistémica ao estradiol acima do intervalo pós-menopáusico normal após uma administração única de medicamentos contendo estradiol (0,01% m/m) para o uso tópico levanta sérias dúvidas sobre os riscos para a segurança destes medicamentos, uma vez que as reações adversas associadas à exposição sistémica ao estradiol não podem ser excluídas com base nos dados disponíveis.

Com efeito, foi observado um aumento significativo do estradiol sistémico até cinco vezes acima do limite superior dos níveis séricos de estradiol pós-menopáusicos de referência de 10-20 pg/mL, bem como um aumento acima do limite de referência superior de 50 pg/mL. Além disso, são observados níveis elevados de estradiol acima dos níveis menopáusicos até 36 horas após a administração.

Apesar de os dados disponíveis serem limitados, pois não foram realizados estudos de determinação da dose e foi realizado apenas um estudo clínico controlado por placebo para apoiar a eficácia num grupo limitado de doentes e com um tempo de utilização limitado (4 semanas), considera-se que a eficácia está suficientemente demonstrada em comparação com o placebo durante um período de 4 semanas de tratamento na indicação autorizada.

Em termos de segurança, embora exista uma grande exposição pós-comercialização, não é possível tirar conclusões definitivas sobre o perfil de segurança acima de 4 semanas com base apenas em relatórios de segurança de casos individuais e devido ao número reduzido de casos notificados.

No entanto, tal não pode ser interpretado como uma garantia da ausência de risco. Tendo em consideração a natureza destes medicamentos (tópicos) e o facto de estarem no mercado há décadas, pode-se presumir que existe um nível considerável de subnotificação de reações adversas medicamentosas (RAM). Prevê-se que a maioria dos doentes tratados com estradiol a 0,01% m/m pertença a uma faixa etária superior e sofra de doenças subjacentes, o que poderia tornar menos provável a identificação de efeitos adversos potencialmente relacionados com a exposição ao estradiol e a notificação dos mesmos.

Foram encontrados casos notificados de RAM sistémicas após a aplicação tópica de creme de estradiol a 0,01% m/m na EudraVigilance.

Nestes casos, foram notificadas reações graves principalmente relacionadas com riscos que se sabe estarem associados ao uso de estradiol na THS sistémica (cancro da mama, acidentes vasculares cerebrais e espessamento endometrial). No entanto, na maioria destes casos, a THS sistémica foi utilizada concomitantemente, tendo sido também descrito o uso a longo prazo de creme com elevada concentração de estradiol. Contudo, não foi possível excluir um efeito aditivo potencial do creme vaginal de estradiol aos riscos associados à THS.

A maioria de todos os casos notificados tem vários fatores de confundimento, e não se podem excluir as RAM sistémicas relacionadas apenas com medicamentos contendo 100 microgramas de estradiol por grama para uso intravaginal. No entanto, uma vez que se sabe que existe subnotificação especialmente para medicamentos tópicos, e considerando a população-alvo (mulheres pós-menopáusicas com muitos medicamentos e fatores de risco concomitantes), a ausência de casos notificados sem fatores de confundimento não pode ser explicada como ausência de risco. Além disso, os sinais de acontecimentos de interesse especial como o carcinoma, são geralmente difíceis de identificar, sobretudo com um conjunto de dados limitado. Embora não tenha sido possível identificar nenhuma nova preocupação relevante em matéria de segurança dada a escassez dos dados reportados atualmente disponíveis, não se podem tirar conclusões definitivas sobre a segurança dos medicamentos contendo estradiol a 0,01 % m/m para uso tópico no cenário de pós-comercialização.

Os dados de segurança disponíveis na literatura também são extremamente escassos. O único estudo (SCO 5174) que identificou 83 RAM não graves em 29 dos 51 doentes tratados foi de apenas 4 semanas de tratamento. Além disso, a exposição a longo prazo a medicamentos contendo estradiol a 0,01 % m/m para uso tópico não está documentada. A maioria dos estudos existentes centrou-se em medicamentos com baixa dose de estradiol, que revelaram características diferentes dos medicamentos com doses mais elevadas de estradiol. No geral, embora a revisão da literatura não tenha revelado nenhuma nova preocupação em matéria de segurança, as informações de segurança

sobre os medicamentos contendo estradiol a 0,01 % m/m para uso tópico quando utilizados a longo prazo são ainda escassas.

O PRAC consultou um grupo de especialistas *ad hoc* composto por ginecologistas e representantes de doentes sobre o uso clínico destes medicamentos, bem como a duração da sua utilização. No geral, os especialistas concordaram que o uso tópico de medicamentos contendo uma elevada dosagem de estradiol para o tratamento da atrofia vaginal em mulheres pós-menopáusicas é visto como uma opção terapêutica limitada de segunda linha, com benefícios e riscos incertos em comparação com medicamentos tópicos de baixa dose. Além disso, os especialistas consideraram que o uso destas preparações de doses elevadas para aplicação tópica deveria ser limitado a um máximo de 4 semanas, em particular atendendo aos níveis de exposição sistémica atingidos e aos dados muito limitados disponíveis sobre o perfil de segurança da utilização a longo prazo.

Tendo em conta os elementos acima mencionados, em particular a gravidade dos efeitos indesejáveis associados à exposição sistémica ao estradiol (por exemplo, risco de tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral, cancro do ovário, carcinoma do endométrio) bem como o facto de estes medicamentos se destinarem a atuar localmente e a utilização prevista (tratamento tópico dos sintomas de atrofia vaginal devido à deficiência de estrogénio), o PRAC manteve a sua posição segundo a qual o uso destes medicamentos deve ser limitado a um único tratamento até 4 semanas.

Se os sintomas persistirem para além das 4 semanas, devem ser consideradas terapêuticas alternativas.

O PRAC também avaliou a adequação do tamanho das embalagens dos medicamentos e concluiu que o tamanho da embalagem de 25 g é o tamanho adequado para o ciclo de tratamento de 4 semanas. As embalagens com tamanho superior a 25 g podem levar a um uso mais prolongado do produto para além das 4 semanas, pelo que estas embalagens não devem ser autorizadas.

O PRAC também solicitou que a informação do medicamento fosse atualizada tendo em conta o conhecimento clínico atual sobre a segurança dos medicamentos com estrogénio para aplicação vaginal para os quais a exposição sistémica ao estrogénio é superior ao intervalo pós-menopáusico normal, especialmente em relação aos riscos associados, tais como eventos de tromboembolismo, cancro da mama e do endométrio. A informação do medicamento deve seguir os elementos para os medicamentos com estrogénio para aplicação vaginal para os quais a exposição sistémica ao estrogénio é superior ao intervalo pós-menopáusico normal, de acordo com a informação principal do medicamento relativa aos medicamentos de THS. Uma distinção na secção 4.8 do RCM entre os eventos adversos notificados para estes medicamentos e os eventos adversos observados como efeito de classe no tratamento de THS foi considerada suficientemente clara na informação do medicamento.

Para aumentar a sensibilização dos profissionais de saúde e dos doentes para o tempo de utilização limitado a 4 semanas, o PRAC solicitou a inclusão de uma menção de advertência na embalagem exterior e interior dos medicamentos. Além disso, a dosagem dos medicamentos também deve ser apresentada em microgramas *por grama* de creme/emulsão.

Foi também acordada uma comunicação direta com os profissionais de saúde, juntamente com um plano de comunicação, para informar os profissionais de saúde relevantes sobre as novas recomendações e as medidas de minimização do risco.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos contendo estradiol (0,01% m/m) para uso tópico;
- O PRAC reviu a totalidade dos dados apresentado no que respeita ao risco de reações adversas medicamentosas devido à absorção sistémica de estradiol. Incluem-se aqui as respostas enviadas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, a literatura publicada, as notificações espontâneas, bem como as conclusões de um grupo de especialistas ad hoc composto por ginecologistas e representantes de doentes. O PRAC considerou igualmente os fundamentos apresentados por um titular da AIM (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) como base para o seu pedido de reavaliação da recomendação do PRAC;
- O PRAC considerou que a eficácia dos medicamentos que contêm estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico foi suficientemente demonstrada em comparação com o placebo, durante um período de tratamento de 4 semanas, no tratamento dos sintomas da atrofia vaginal devido à deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas;
- Tendo em consideração os dados atualmente disponíveis, o PRAC concluiu que existe uma exposição sistémica acima do intervalo pós-menopáusico normal após o uso tópico de medicamentos contendo estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico que justifica medidas de minimização do risco.
- O PRAC observou que os dados de segurança e de eficácia relativos ao tratamento durante um período superior a 4 semanas, bem como o uso repetido de medicamentos contendo estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico, são escassos ou extremamente limitados. Por conseguinte, dada a limitação dos dados, a exposição sistémica ao estradiol acima do intervalo pós-menopáusico normal relacionada com estes medicamentos e os riscos associados à exposição sistémica ao estrogénio, estes medicamentos devem ser utilizados apenas por um único período de tratamento até 4 semanas, no máximo;
- O PRAC também concluiu que a informação do medicamento deve ser atualizada para ter em consideração o conhecimento clínico atual sobre a segurança dos medicamentos com estrogénio para aplicação vaginal para os quais a exposição sistémica ao estrogénio é superior ao intervalo pós-menopáusico normal, especialmente em relação aos riscos de eventos de tromboembolismo, cancro da mama e do endométrio;
- Para minimizar o risco de uso prolongado ou repetido e para garantir a adesão dos doentes ao tempo de utilização recomendado, o tamanho máximo da embalagem do medicamento autorizado não deve exceder 25 g;
- Por último, o PRAC concluiu que a informação do medicamento deve ser atualizada para aumentar a sensibilização sobre a dosagem destes medicamentos e sobre o período máximo de tratamento. Além disso, foi acordada uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde para destacar o uso restrito e as advertências, juntamente com os calendários para a sua distribuição.

Tendo em conta o que precede, o PRAC concluiu, tendo em consideração os dados disponíveis, incluindo os fundamentos pormenorizados apresentados pela Dr. August Wolff GmbH & Co. KG durante a fase de reavaliação, que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e outras medidas de minimização do risco, conforme descrito nesta recomendação.

Parecer do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm estradiol (0,01 % m/m) para uso tópico permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo estradiol (0,01% m/m) para uso tópico.