

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Európska komisia začala 4. apríla 2019 postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie a aby vydal odporúčanie, či sa povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre tieto lieky má (majú) zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 16. januára 2020 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Liečivom v týchto liekoch je syntetický 17β -estradiol, chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom, ktorý zodpovedá za primárne a sekundárne pohlavné znaky u žien. Po vaginálnej aplikácii sa estradiol absorbuje vaginálnym epitelom, kde spôsobuje zvýšenie počtu povrchových a prechodných buniek a zníženie počtu bazálnych buniek. Je určený na zmiernenie príznakov vaginálnej atrofie alebo genitourinárneho syndrómu v menopauze, ktorý je definovaný ako komplex príznakov a prejavov spojených so znížením estrogénu a iných pohlavných steroidov, ktoré zahŕňajú zmeny na veľkých/malých pyskoch, klitorise, vestibule/introite, vagíne, močovej trubici a močovom mechúre.

Toto preskúmanie bolo ďalej iniciované na základe údajov, ktoré preukázali vysokú plazmatickú hladinu estradiolu (porovnateľnú s hladinami estradiolu v prípade liekov na systémovú hormonálnu substitučnú liečbu; HSL) nad referenčným rozsahom hodnôt postmenopauzálnych hladín estradiolu v sére opísaných v literatúre (od 10 do 50 pg/ml) po vaginálnom podaní liekov obsahujúcich 100 mikrogramov estradiolu *na gram*.

Európska komisia 4. apríla 2019 iniciovala postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Rozsah tohto postupu je obmedzený na lieky obsahujúce estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie (krém, emulzia).

Tieto lieky sú uvedené na trh v Rakúsku, Bulharsku, Chorvátsku, Českej republike, Estónsku, Nemecku, Maďarsku, Lotyšsku, Litve a na Slovensku.

Jeden držiteľ povolenia na uvedenie na trh (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) predložil 9. decembra 2019 podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania odporúčania výboru PRAC, pokiaľ ide o závery vyvedené z farmakokinetickej štúdie (štúdia SCO 5109), aplikovateľnosť základných informácií o liekoch HSL na informácie o liekoch obsahujúcich estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie a úmernosť opatrení na minimalizáciu rizika odporúčaných výborom PRAC.

Na základe všetkých dostupných údajov a po dôkladnom posúdení odôvodnenia opätovného preskúmania výbor PRAC trvá na svojom stanovisku, že systémová expozícia estradiolu nad normálnym rozsahom po menopauze po jednorazovom podaní liekov obsahujúcich estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie vyvoláva vážne pochybnosti o bezpečnostných rizikách týchto liekov, pretože na základe dostupných údajov nemožno vylúčiť nežiaduce reakcie spojené so systémovou expozíciou estradiolu.

Pozorovalo sa významné, päťnásobné zvýšenie hladiny systémového estradiolu nad hornou hranicou referenčných postmenopauzálnych hladín estradiolu v sére 10 – 20 pg/ml, ako aj zvýšenie nad hornou referenčnou hranicou 50 pg/ml. Okrem toho sa až do 36 hodín po podaní pozoruje zvýšená hladina estradiolu nad menopauzálnou hladinou.

Napriek obmedzeným dostupným údajom, keďže sa nevykonali žiadne štúdie na stanovenie dávky a na podporu účinnosti v obmedzenej skupine pacientov a s obmedzenou dĺžkou používania (4 týždne) sa vykonala iba jedna placebom kontrolovaná klinická štúdia, v porovnaní s placebom sa účinnosť považuje za dostatočne preukázanú počas 4 týždňov liečby v schválenej indikácii.

Z hľadiska bezpečnosti nie je, napriek veľkej miere expozície po uvedení na trh, možné vyvodiť definitívne závery o profile bezpečnosti pri používaní dlhšie ako 4 týždne len na základe hlásení týkajúcich sa bezpečnosti v jednotlivých prípadoch a vzhľadom na nízky počet hlásených prípadov.

To však nemožno interpretovať ako opätovné uistenie o neprítomnosti rizika. Vzhľadom na povahu týchto liekov (topické) a vzhľadom na to, že sú na trhu už desaťročia, možno očakávať zjavne nedostatočné podávanie hlásení o nežiaducich reakciách na lieky. Očakáva sa, že väčšina pacientov liečených estradiolom 0,01 hmot. % je vo vyššom veku a trpí základnými ochoreniami, čo by mohlo viesť k nižšej pravdepodobnosti identifikovania nežiaducich účinkov potenciálne súvisiacich s expozíciou estradiolu a ich hlásenia.

V databáze Eudravigilance sa zistili hlásené prípady systémových nežiaducich reakcií na lieky po topickej aplikácii krému obsahujúceho estradiol 0,01 hmot. %.

V týchto prípadoch boli hlásené závažné reakcie najmä v súvislosti s rizikami, o ktorých je známe, že sú spojené s používaním estradiolu pri systémovej HSL (rakovina prsníka, cerebrovaskulárne príhody a zhrubnutie endometria). Vo väčšine týchto prípadov sa však súbežne používala systémová HSL, pričom bolo opísané dlhodobé používanie krému s vysokou koncentráciou estradiolu. Napriek tomu nemožno vylúčiť potenciálny aditívny účinok vaginálneho krému obsahujúceho estradiol na riziká spojené s HSL.

Väčšina všetkých hlásení prípadov zahŕňa niekoľko mäťúcich faktorov a systémové nežiaduce reakcie na lieky týkajúce sa iba liekov na intravaginálne použitie obsahujúcich 100 mikrogramov estradiolu na gram nemožno vylúčiť. Vzhľadom na známe nedostatočné podávanie hlásení, najmä pokiaľ ide o topické lieky, a vzhľadom na cieľovú populáciu (ženy po menopauze s mnohými súbežne podávanými liekmi a rizikovými faktormi) však nedostatočný počet jasných hlásení nemožno vysvetliť ako neprítomnosť rizika. Okrem toho je vo všeobecnosti ťažké identifikovať signály udalostí, ktoré sú predmetom záujmu, ako je karcinóm, najmä s obmedzeným súborom údajov. Hoci na základe súčasných dostupných hlásených údajov nebolo možné identifikovať žiadne nové relevantné výhrady týkajúce sa bezpečnosti, keďže je ich nedostatok, nemožno dospieť k definitívnym záverom o bezpečnosti liekov obsahujúcich estradiol 0,01 hmot. % na topické použitie po ich uvedení na trh.

Údaje z literatúry týkajúce sa bezpečnosti sú tiež veľmi nedostatočné. Jediná štúdia (SCO 5174), v ktorej bolo identifikovaných 83 nežávažných nežiaducich reakcií na lieky u 29 pacientov z 51 liečených pacientov, zahŕňala iba 4-týždňovú liečbu. Okrem toho nie je dokumentovaná dlhodobá expozícia liekom na topické použitie obsahujúcim estradiol 0,01 hmot. %. Väčšina existujúcich štúdií bola zameraná na lieky obsahujúce nízke dávky estradiolu, ktoré vykazovali odlišné vlastnosti ako lieky obsahujúce vyššie dávky estradiolu. Hoci prehľad literatúry neodhalil žiadne nové výhrady týkajúce sa bezpečnosti, celkovo stále nie sú k dispozícii informácie o bezpečnosti liekov obsahujúcich estradiol 0,01 hmot. % na topické použitie pri dlhodobom používaní.

Výbor PRAC konzultoval klinické použitie týchto liekov, ako aj dĺžku ich používania s odbornou skupinou gynekológov ad-hoc a so zástupcami pacientov. Odborníci sa celkovo zhodli na tom, že topické použitie liekov obsahujúcich estradiol s vysokou silou na liečbu vaginálnej atrofie u žien po menopauze, ak sa vôbec používajú, sa považuje za obmedzenú terapeutickú voľbu druhej línie s neistými prínosmi a rizikami v porovnaní s topickými liekmi v nízkych dávkach. Odborníci okrem toho dospeli k názoru, že použitie týchto prípravkov s vysokou dávkou, ktoré sa aplikujú topicky, sa má obmedziť maximálne na 4 týždne, najmä vzhľadom na dosiahnuté úrovne systémovej expozície a veľmi obmedzené údaje, ktoré sú k dispozícii, pokiaľ ide o bezpečnostný profil dlhodobého používania.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti, ako je najmä závažnosť nežiaducich účinkov spojených so systémovou expozíciou estradiolu (napr. riziko venózných tromboembólií, mozgová príhoda, rakovina vaječníkov, endometriálny karcinóm), a vzhľadom na to, že tieto lieky sú určené na lokálne pôsobenie a zamýšľané použitie (topická liečba príznakov vaginálnej atrofie v dôsledku nedostatku estrogénu), výbor PRAC trval na svojom stanovisku, že používanie týchto liekov sa má obmedziť na jednu liečbu v trvaní maximálne 4 týždňov.

Ak príznaky pretrvávajú dlhšie ako 4 týždne, majú sa zvážiť alternatívne liečby.

Výbor PRAC tiež vyhodnotil primeranosť veľkostí balenia liekov a dospel k záveru, že veľkosť balenia 25 g je primeraná veľkosť pre 4-týždňový liečebný cyklus. Veľkosti balenia nad 25 g by mohli viesť k používaniu lieku dlhšie ako 4 týždne, a preto by takéto veľkosti balenia nemali byť povolené.

Výbor PRAC takisto požiadal o aktualizáciu informácií o lieku vzhľadom na súčasné klinické poznatky o bezpečnosti liekov na vaginálnu aplikáciu obsahujúcich estrogén, pri ktorých je systémová expozícia estrogénu vyššia ako normálny rozsah po menopauze, najmä pokiaľ ide o súvisiace riziká, ako sú tromboembolické príhody, rakovina prsníka a endometria. V informáciách o lieku sa majú dodržať prvky pre lieky na vaginálnu aplikáciu obsahujúce estrogén, pri ktorých je systémová expozícia estrogénu vyššia ako normálny rozsah po menopauze v súlade so základnými informáciami o liekoch HSL. Rozlíšenie medzi nežiaducimi udalosťami hlásenými pri týchto liekoch a nežiaducimi udalosťami, ktoré sa pozorovali ako účinok triedy pri liečbe HSL, v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku, sa v informáciách o lieku považoval za dostatočne jasný.

S cieľom zvýšiť informovanosť zdravotníckych pracovníkov a pacientov o obmedzenom trvaní používania na 4 týždne požadoval výbor PRAC, aby bolo na vonkajšom a vnútornom obale liekov uvedené upozornenie v rámečku. Okrem toho, sila liekov sa má uvádzať aj v mikrogramoch *na* gram krému/emulzie.

Bola tiež schválená priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi spolu s plánom komunikácie s cieľom informovať príslušných zdravotníckych pracovníkov o nových odporúčaniach a opatreniach na minimalizáciu rizík.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie.
- Výbor PRAC preskúmal všetky predložené údaje týkajúce sa rizika nežiaducich reakcií na lieky v dôsledku systémovej absorpcie estradiolu. Zahŕňa to odpovede predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh, uverejnenú literatúru, spontánne hlásenia, ako aj výsledok konzultácie s odbornou skupinou gynekológov ad-hoc a zástupcami pacientov. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie odôvodnenie predložené jedným držiteľom povolenia na uvedenie na trh (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG), ktoré bolo základom jeho žiadosti o opätovné preskúmanie odporúčania výboru PRAC.
- Výbor PRAC usúdil, že účinnosť liekov obsahujúcich estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie sa dostatočne preukázala v porovnaní s placebom počas 4-týždňovej liečby príznakov vaginálnej atrofie v dôsledku nedostatku estrogénu u žien po menopauze.
- Na základe údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, výbor PRAC dospel k záveru, že po topickom použití liekov obsahujúcich estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie existuje

systémová expozícia nad normálnym rozsahom po menopauze, ktorá si vyžaduje zavedenie opatrení na minimalizáciu rizík.

- Výbor PRAC konštatoval, že údaje o bezpečnosti a účinnosti liečby dlhšej ako 4 týždne, ako aj o opakovanom použití liekov obsahujúcich estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie buď chýbajú alebo sú veľmi obmedzené. Vzhľadom na obmedzené údaje, systémovú expozíciu estradiolu nad normálnym rozsahom týchto liekov po menopauze a riziká spojené so systémovou expozíciou estrogénu sa preto majú tieto lieky používať iba počas jednej liečby v období maximálne 4 týždňov.
- Výbor PRAC dospel tiež k záveru, že informácie o lieku je potrebné aktualizovať tak, aby sa zohľadnili súčasné klinické poznatky o bezpečnosti liekov na vaginálnu aplikáciu obsahujúcich estrogén, pri ktorých je systémová expozícia estrogénu vyššia ako normálny rozsah po menopauze, najmä pokiaľ ide o riziko tromboembolických udalostí, rakovinu prsníka a endometria.
- Na minimalizáciu rizika dlhodobého alebo opakovaného používania a zabezpečenie dodržiavania odporúčanej dĺžky používania pacientmi, maximálna veľkosť balenia povoleného lieku nemá prekročiť 25 g.
- Výbor PRAC nakoniec dospel k záveru, že informácie o lieku je potrebné aktualizovať, aby sa zvýšila informovanosť o sile týchto liekov a o maximálnej dobe liečby. Okrem toho bola schválená priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi s cieľom zdôrazniť obmedzené používanie, ako aj upozornenia spolu s lehotami na jej distribúciu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti dospel výbor PRAC na základe dostupných údajov vrátane podrobného odôvodnenia, ktoré predložila spoločnosť Dr. August Wolff GmbH & Co. KG počas fázy opätovného preskúmania, k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie zostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizáciu rizík opísaných v tomto odporúčaní.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Koordinačná skupina CMDh teda usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie ostáva priaznivý s podmienkou vyššie opísaných zmien v informáciách o lieku.

Koordinačná skupina CMDh preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce estradiol (0,01 hmot. %) na topické použitie.