

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den 4 april 2019 inledde Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och bad PRAC (kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) att bedöma hur de ovannämnda farhågorna påverkar nytta-riskförhållandet för estradiol innehållande (0,01 viktprocent) läkemedel för topikal användning, samt att utfärda en rekommendation om huruvida godkännandena för försäljning för dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 16 januari 2020, vilken sedan beaktades av CMD(h) (samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande - humanläkemedel) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Den aktiva substansen i dessa produkter är syntetiskt 17 β -estradiol, som är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol, vilket ansvarar för utvecklingen av primära och sekundära kvinnliga könskaraktäristika. Efter vaginal applicering absorberas estradiol av vaginalepitelet och leder där till en ökning av antalet ytliga och intermediära celler och en minskning av antalet basalceller. Läkemedlet används för lindring av symtom på vaginal atrofi eller urogenitalt syndrom vid menopaus, vilket definieras som ett komplex av symtom och tecken på grund av minskad mängd östrogen och andra könssteroider, bland annat förändringar i labia majora/minora, klitoris, vestibulum/introitus, vagina, uretra och urinblåsan.

Denna granskning inleddes med anledning av data som visat en hög estradiolnivå i plasma (jämförbar med estradiolnivåer för produkter avsedda för systemisk hormonersättningsterapi, HRT), vilken översteg referensområdet för estradiolnivåer i serum efter menopaus beskrivet i litteraturen (från 10 till 50 pg/ml) efter vaginal administrering av läkemedel som innehåller 100 mikrogram estradiol *per* gram.

Den 4 april 2019 inledde Europeiska kommissionen ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, och uppmanade PRAC att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande estradiol (0,01 viktprocent) för topikal användning, samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, upphävas tillfälligt eller återkallas.

Förfarandet omfattar endast estradiol innehållande (0,01 viktprocent) läkemedel för topikal användning (kräm, emulsion).

Produkterna säljs i Bulgarien, Estland, Kroatien, Lettland, Litauen, Slovakien, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike.

Den 9 december 2019 lämnade en innehavare av godkännande för försäljning (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) in utförliga skäl för omprövning av PRAC:s rekommendation avseende de slutsatser som dragits om den farmakokinetiska studien (studie SCO 5109), tillämpbarheten av huvudproduktinformationen för HRT-produkter på produktinformationen för läkemedel innehållande estradiol (0,01 viktprocent) för topikal användning och om proportionaliteten för de åtgärder för riskminimering som rekommenderats av PRAC.

Baserat på alla tillgängliga data och efter att noga ha bedömt skälen till en omprövning, vidhöll PRAC sin ståndpunkt att den systemiska exponeringen för estradiol över det normala postmenopausala området efter en engångsadministrering av läkemedel innehållande estradiol (0,01 viktprocent) för topikal användning ger upphov till allvarliga farhågor vad gäller säkerheten för dessa produkter,

eftersom de biverkningar som är förenade med systemisk exponering för estradiol inte kan uteslutas på grundval av tillgängliga data.

En betydande ökning av systemiskt estradiol på upp till fem gånger det övre gränsvärdet för referensnivåerna för estradiol i serum efter menopaus på 10-20 pg/ml iaktogs, samt en ökning över den övre referensgränsen på 50 pg/ml. Dessutom ses förhöjda estradiolnivåer över de menopausala nivåerna i upp till 36 timmar efter administreringen.

Trots de begränsade data som finns tillgängliga eftersom inga dosfinnande studier har genomförts och endast en placebo-kontrollerad klinisk studie har utförts för att stödja effekten i en begränsad patientgrupp och med begränsad användningstid (4 veckor), anses effekten av en behandlingsperiod på 4 veckor ha tillfredsställande påvisats i jämförelse med placebo för den godkända indikationen.

När det gäller säkerheten kan inga bestämda slutsatser dras om säkerhetsprofilen efter längre tid än 4 veckor endast baserat på säkerhetsrapporter för enskilda fall och på grund av det låga antalet rapporterade fall, trots att exponeringen efter godkännande för försäljning är omfattande.

Detta kan dock inte tolkas som en garanti för att det inte finns några risker. På grund av dessa produkters (topikala) egenskaper och att de har funnits på marknaden i årtionden, kan man förvänta sig att biverkningar har underrapporterats i stor utsträckning. De flesta patienter som behandlas med estradiol 0,01 viktprocent förväntas vara äldre och lida av underliggande sjukdomar, vilket skulle kunna göra det mindre sannolikt att uppfatta biverkningarna som relaterade till estradiol exponeringen och att rapportera dem.

Fall där systemiska biverkningar rapporterats efter topikal applicering av 0,01 viktprocent estradiolkräm har beskrivits i Eudravigilance.

I dessa fall rapporterades allvarliga biverkningar huvudsakligen för de risker som är kända för att ha samband med användning av estradiol vid systemisk HRT (bröstcancer, cerebrovaskulära händelser, endometriehyperplasi). I de flesta av dessa fall användes dock systemisk HRT samtidigt som en långvarig användning av högkoncentrerad estradiolkräm beskrevs. En möjlig additiv effekt av estradiolkrämen på HRT-associerade risker kunde emellertid inte uteslutas.

Merparten av alla fallrapporter har flera störfaktorer och systemiska biverkningar enbart relaterade till läkemedel som innehåller 100 mikrogram estradiol per gram för intravaginal användning kan inte uteslutas. På grund av den kända underrapporteringen, i synnerhet för topikala produkter, och med tanke på målgruppen (postmenopausala kvinnor med många samtidiga läkemedelsbehandlingar och riskfaktorer), kan avsaknaden av rapporter utan störfaktorer emellertid inte förklaras med att det saknas risker. Dessutom är signaler om händelser av intresse, såsom karcinom, i allmänhet svåra att identifiera, i synnerhet med en begränsad datauppsättning. Inga relevanta nya säkerhetsfarhågor kunde identifieras i aktuella tillgängliga rapporterade data eftersom dessa data är fåtaliga, men några bestämda slutsatser kan inte dras om säkerheten för läkemedel som innehåller 0,01 viktprocent estradiol för topikal användning, efter godkännande för försäljning.

Säkerhetsdata i litteraturen är också extremt få. I den enda studie som utförts (SCO 5174), där 83 icke-allvarliga biverkningar identifierades hos 29 av 51 behandlade patienter, varade behandlingen bara i 4 veckor. Dessutom är långtidsexponeringen för läkemedel som innehåller 0,01 viktprocent estradiol för topikal användning inte dokumenterad. Merparten av de befintliga studierna var riktade mot estradiolprodukter med låga doser, vilka uppvisade andra egenskaper än estradiolprodukter med högre doser. Även om litteraturgenomgången inte visade på några nya säkerhetsfarhågor, så råder det i allmänhet fortfarande brist på säkerhetsinformation om läkemedel innehållande 0,01 viktprocent estradiol för topikal användning när dessa användes under längre tid.

PRAC har samrått med en tillfällig expertgrupp sammansatt av gynekologer och patientrepresentanter om klinisk användning av dessa läkemedel samt om användningstiden. Experterna var i allmänhet överens om att topikal användning av produkter som innehåller estradiol i höga koncentrationer för behandling av vaginal atrofi hos postmenopausala kvinnor, om dessa produkter överhuvud taget används, ses som ett begränsat andra behandlingsalternativ, med oklar nytta och risk jämfört med topikala produkter med låga doser. Experterna ansåg dessutom att topikal applicering av dessa högdospreparat bör begränsas till högst 4 veckor, i synnerhet med tanke på de nivåer av systemisk exponering som uppnås och de mycket begränsade uppgifter som finns tillgängliga om säkerhetsprofilen vid långtidsanvändning.

Med anledning av ovanstående faktorer, i synnerhet de allvarliga biverkningar som är förknippade med systemisk exponering för estradiol (t.ex. risk för venös tromboemboli, stroke, ovarialcancer och endometriekarcinom), och det faktum att dessa läkemedel är avsedda att verka lokalt, samt den avsedda användningen (topikal behandling av symtom på vaginal atrofi på grund av östrogenbrist), vidhöll PRAC sin ståndpunkt att användning av dessa produkter bör begränsas till en enda behandling i högst 4 veckor.

Om symtomen består efter 4 veckor ska alternativa behandlingar övervägas.

PRAC utvärderade också huruvida produkternas förpackningsstorlekar var lämpliga och drog slutsatsen att en förpackningsstorlek på 25 g är lämplig för en behandlingscykel på 4 veckor. Förpackningar som är större än 25 g skulle kunna leda till längre användning av produkten utöver 4 veckor och följaktligen bör sådana storlekar inte godkännas.

PRAC begärde också att produktinformationen ska uppdateras med tanke på aktuella kliniska kunskaper om säkerheten för östrogenprodukter för vaginal applicering, för vilka den systemiska exponeringen för östrogenet är högre än det normala postmenopausala området, i synnerhet när det gäller associerade risker såsom tromboemboli-händelser, bröstcancer och endometriecancer. Produktinformationen bör följa de punkter som gäller för östrogenprodukter för vaginal applicering för vilka den systemiska exponeringen för östrogenet är högre än det normala postmenopausala området, enligt huvudproduktinformationen för HRT-produkter. En åtskillnad i avsnitt 4.8 i produktresumén mellan biverkningar som rapporterats för dessa produkter och biverkningar som iakttagits som klasseffekt vid HRT-behandling ansågs vara tillräckligt tydlig i produktinformationen.

För att öka patienternas och sjukvårdspersonalens medvetenhet om den begränsade användningstiden på 4 veckor begärde PRAC att en varningsruta skulle läggas till på den yttre och inre läkemedelsförpackningen. Dessutom bör produkternas koncentration visas i mikrogram *per* gram kräm/emulsion.

Dessutom kom man överens om ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal, tillsammans med en kommunikationsplan, för att informera om de nya rekommendationerna och åtgärderna för riskminimering.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) behandlade förfarandet i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel innehållande estradiol (0,01 viktprocent) för topikal användning.
- PRAC granskade alla uppgifter som lämnats in med avseende på risken för biverkningar på grund av systemisk absorption av estradiol. Detta innefattar svar som lämnats in av

innehavare av godkännande för försäljning, publicerad litteratur, spontanrapportering, samt resultatet från en tillfällig expertgrupp av gynekologer och patientrepresentanter. PRAC beaktade också skälen som anförts av en innehavare av godkännande för försäljning (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG), som grund för deras begäran om omprövning av PRAC:s rekommendation.

- PRAC ansåg att effekten av läkemedel innehållande estradiol (0,01 viktprocent) för topikal användning har påvisats i tillräcklig grad i jämförelse med placebo för en behandlingsperiod på 4 veckor vid behandling av symtom på vaginal atrofi på grund av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.
- Med tanke på aktuella tillgängliga data drog PRAC slutsatsen att det föreligger en systemisk exponering över det normala postmenopausala området efter topikal användning av läkemedel innehållande estradiol (0,01 viktprocent) för topikal användning, vilket motiverar åtgärder för riskminimering.
- PRAC noterade att säkerhets- och effektdata för behandlingar längre än 4 veckor samt upprepad användning av läkemedel innehållande estradiol (0,01 viktprocent) för topikal användning antingen saknas eller är extremt begränsade. Med tanke på att data är begränsade, att den systemiska exponeringen för estradiol ligger över det normala postmenopausala området för dessa produkter, samt de risker som är förenade med systemisk exponering för östrogen, bör dessa produkter följaktligen endast användas för en enda behandlingsperiod på högst 4 veckor.
- PRAC drog också slutsatsen att produktinformationen bör uppdateras för att innefatta aktuella kliniska kunskaper om säkerheten för östrogenprodukter för vaginal applicering, för vilka den systemiska exponeringen för östrogen är högre än det normala postmenopausala området, i synnerhet med avseende på riskerna för tromboemboli-händelser, bröstcancer och endometriecancer.
- För att minimera risken för förlängd eller upprepad användning och för att säkerställa att patienterna inte överskrider rekommenderad användningstid bör den största tillåtna förpackningsstorleken för läkemedlet inte överstiga 25 g.
- Slutligen drog PRAC slutsatsen att produktinformationen bör uppdateras för att öka medvetenheten om dessa läkemedels koncentrationer och om den längsta behandlingsperioden. Dessutom kom man överens om ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal där man understryker den begränsade användningstiden samt varningarna, tillsammans med tidplaner för distribution av meddelandet.

Med bakgrund av ovanstående drog PRAC slutsatsen, med tanke på tillgängliga data inklusive de detaljerade skäl som anförts av Dr. August Wolff GmbH & Co. KG under omprövningsfasen, att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande estradiol (0,01 viktprocent) för topikal användning är fortsatt positivt under förutsättning att ändringar av produktinformationen och andra åtgärder för riskminimering genomförs såsom beskrivet i denna rekommendation.

CMD(h):s standpunkt

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Sammanfattande slutsats

CMD(h) anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande estradiol (0,01 viktprocent) för topikal användning är fortsatt positivt under förutsättning att ändringarna av produktinformationen genomförs såsom beskrivet ovan.

CMD(h) rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande estradiol (0,01 viktprocent) för topikal användning.