

**Anhang II**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Am 4. April 2019 leitete die Europäische Kommission ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von estradiolhaltigen (0,01 % w/w) Arzneimitteln zur lokalen Anwendung zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden soll(en).

Der PRAC verabschiedete am 16. Januar 2020 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

## **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Der Wirkstoff dieser Arzneimittel ist synthetisches 17 $\beta$ -Estradiol, das chemisch und biologisch mit dem endogenen menschlichen Estradiol identisch ist, das für die primären und sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich ist. Nach der vaginalen Anwendung wird das Estradiol vom Scheidenepithel resorbiert, wo es zu einem Anstieg der Anzahl an Oberflächen- und Intermediärzellen und einer Senkung der Anzahl an Basalzellen führt. Es soll die Symptome der Vaginalatrophie bzw. des Urogenitalsyndroms in der Menopause lindern, was als Komplex aus Symptomen und Zeichen im Zusammenhang mit einer Abnahme der Östrogene und anderer Sexualsteroiden definiert ist, einschließlich Veränderungen der inneren und äußeren Schamlippen, der Klitoris, des Scheidenvorhofs/-eingangs, der Vagina, der Urethra und der Blase.

Diese Überprüfung wurde ausgehend von Daten eingeleitet, die eine hohe Plasmakonzentration von Estradiol (vergleichbar mit Estradiolspiegeln von Arzneimitteln für die systemische Hormonersatztherapie; HET) zeigten. Sie lag oberhalb der Referenzbereichswerte postmenopausalen Estradiols im Serum gemäß Literatur (10 bis 50 pg/ml) nach vaginaler Verabreichung von Arzneimitteln mit einem Gehalt von 100 Mikrogramm Estradiol pro Gramm.

Daher leitete die Europäische Kommission am 4. April 2019 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den PRAC, den Einfluss der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis estradiolhaltiger (0,01 % w/w) Arzneimittel zur lokalen Anwendung zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der Untersuchungsbereich dieses Verfahrens ist auf estradiolhaltige (0,01 % w/w) Arzneimittel zur lokalen Anwendung (Creme, Emulsion) begrenzt.

Die Arzneimittel sind in Bulgarien, Deutschland, Estland, Kroatien, Lettland, Litauen, Österreich, der Slowakei, Tschechien und Ungarn auf dem Markt erhältlich.

Am 9. Dezember 2019 reichte einer der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) eine ausführliche Begründung für die erneute Überprüfung der Empfehlung des PRAC in Bezug auf die Schlussfolgerungen zur pharmakokinetischen Studie (Studie SCO 5109), der Anwendbarkeit der grundlegenden Produktinformationen von HET-Produkten auf die Produktinformationen estradiolhaltiger (0,01 % w/w) Arzneimittel zur lokalen Anwendung und der Verhältnismäßigkeit der vom PRAC empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung ein.

Beruhend auf allen verfügbaren Daten und nach sorgfältiger Beurteilung der Gründe für die erneute Überprüfung bleibt der PRAC bei seinem Standpunkt, dass die systemische Exposition gegenüber Estradiol oberhalb des normalen postmenopausalen Bereichs nach einer Einzelgabe estradiolhaltiger (0,01 % w/w) Arzneimittel zur lokalen Anwendung schwere Bedenken bezüglich der Sicherheitsrisiken dieser Arzneimittel aufkommen lässt, da die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer systemischen

Exposition gegenüber Estradiol auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht ausgeschlossen werden können.

In der Tat wurden ein signifikanter Anstieg des systemischen Estradiols, der fünffach über der oberen Grenze der postmenopausalen Referenzserumspiegel von Estradiol von 10-20 pg/ml lag, sowie ein Anstieg über den oberen Referenzgrenzwert von 50 pg/ml beobachtet. Darüber hinaus wurden bis 36 Stunden nach der Verabreichung erhöhte Estradiolspiegel oberhalb der menopausalen Spiegel festgestellt.

Trotz der begrenzten verfügbaren Daten, da keine Dosisfindungsstudien und nur eine placebokontrollierte klinische Studie zur Unterstützung der Wirksamkeit in einer begrenzten Gruppe von Patientinnen und mit einer begrenzten Anwendungsdauer (4 Wochen) durchgeführt wurden, wird die Wirksamkeit im Vergleich mit Placebo über einen Behandlungszeitraum von 4 Wochen im zugelassenen Anwendungsgebiet als hinreichend erwiesen erachtet.

In Bezug auf die Sicherheit können trotz umfassender Exposition nach der Markteinführung bezüglich des Sicherheitsprofils jenseits von 4 Wochen nur basierend auf Sicherheitsberichten für Einzelfälle und angesichts der geringen Anzahl an gemeldeten Fällen keine definitiven Schlussfolgerungen gezogen werden.

Allerdings kann dies nicht als Versicherung für ein Ausbleiben von Risiken interpretiert werden. Angesichts der Merkmale dieser Arzneimittel (topisch) und der Tatsache, dass sie seit Jahrzehnten auf dem Markt erhältlich sind, kann ein beachtlicher Grad an Meldungslücken bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen erwartet werden. Es ist zu erwarten, dass die meisten mit Estradiol 0,01 % w/w behandelten Patientinnen in fortgeschrittenerem Alter sind und an Grunderkrankungen leiden, die es weniger wahrscheinlich machen, dass Nebenwirkungen als potenziell mit der Estradiolexposition im Zusammenhang stehend identifiziert und gemeldet werden.

Die Fälle, in denen systemische unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach lokaler Anwendung von 0,01 % w/w Estradiolcreme gemeldet wurden, wurden in Eudravigilance identifiziert.

In diesen Fällen wurden schwere Reaktionen vor allem bezüglich Risiken gemeldet, die bekanntermaßen mit der Anwendung von Estradiol bei der systemischen HET (Brustkrebs, Schlaganfälle und Verdickung des Endometriums) assoziiert sind. Allerdings wurde in den meisten dieser Fälle angegeben, dass die systemische HET parallel zu einer Langzeitanwendung hoher Konzentrationen von Estradiolcreme angewendet wurde. Dennoch konnte eine potenzielle additive Wirkung von Estradiol-Vaginalcreme zu den mit der HET verbundenen Risiken nicht ausgeschlossen werden.

Die meisten der gemeldeten Fälle weisen mehrere Verzerrungsfaktoren auf. Systemische unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nur im Zusammenhang mit Arzneimitteln mit 100 Mikrogramm Estradiol pro Gramm zur intravaginalen Anwendung stehen, können nicht ausgeschlossen werden. Allerdings kann aufgrund der Meldungslücken insbesondere bei topischen Arzneimitteln und unter Berücksichtigung der Zielgruppe (postmenopausale Frauen mit vielen Begleitmedikationen und Risikofaktoren) der Mangel an unverzerrten Berichten nicht als Ausbleiben eines Risikos erklärt werden. Darüber hinaus sind Signale für relevante Ereignisse, wie etwa Karzinome, allgemein schwer festzustellen, insbesondere bei einem begrenzten Datensatz. Obwohl angesichts der aktuell verfügbaren berichteten Daten aufgrund ihrer Begrenztheit keine relevanten neuen Sicherheitsbedenken festgestellt wurden, können keine endgültigen Schlussfolgerungen zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln mit 0,01 % w/w Estradiol zur lokalen Anwendung nach dem Inverkehrbringen gezogen werden.

Die Sicherheitsdaten aus der Literatur sind ebenfalls begrenzt. Die einzige Studie (SCO 5174), die 83 nicht-schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 29 von 51 Patientinnen feststellte, beinhaltete nur eine 4-wöchige Behandlung. Darüber hinaus ist die Langzeit-Exposition gegenüber Arzneimitteln zur lokalen Anwendung mit 0,01 % w/w Estradiol nicht dokumentiert. Die meisten der

bestehenden Studien konzentrierten sich auf niedrig-dosierte Estradiol-Präparate, die andere Merkmale als höher dosierte Estradiol-Präparate haben. Obwohl die Literaturüberprüfung keine neuen Sicherheitsbedenken aufdeckte, besteht insgesamt weiterhin ein Mangel an Sicherheitsinformationen zu Arzneimitteln mit 0,01 % w/w Estradiol zur lokalen Anwendung bei Langzeit-Anwendung.

Der PRAC konsultierte eine Ad-hoc-Expertengruppe aus Gynäkologen und Patientenvertretern zur klinischen Anwendung dieser Arzneimittel sowie zur Dauer ihrer Anwendung. Insgesamt stimmten die Experten darin überein, dass die lokale Anwendung höher dosierter estradiolhaltiger Arzneimittel zur Behandlung von Vaginalatrophie bei postmenopausalen Frauen, sofern es überhaupt angewendet wird, im Vergleich zu niedrig-dosierten topischen Arzneimitteln als begrenzte Zweitlinien-Behandlungsoption mit ungewissem Nutzen und ungewissen Risiken erachtet wird. Darüber hinaus waren die Experten der Auffassung, dass die Anwendung dieser hoch-dosierten Zubereitungen zur lokalen Anwendung auf 4 Wochen begrenzt werden sollte, insbesondere unter Berücksichtigung der erreichten systemischen Expositionshöhen und der sehr begrenzten verfügbaren Daten bezüglich des Sicherheitsprofils der Langzeitanwendung.

Angesichts der oben erwähnten Punkte, insbesondere der Schwere der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der systemischen Exposition gegenüber Estradiol (z. B. das Risiko für venöse Thromboembolien, Iktus, Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom), und der Tatsache, dass diese Arzneimittel lokal wirken sollen, und angesichts der vorgesehenen Anwendung (topische Behandlung der Symptome von Vaginalatrophie aufgrund von Östrogenmangel) blieb der PRAC bei seiner Stellungnahme, dass die Anwendung dieser Arzneimittel auf eine einmalige Behandlung von bis zu 4 Wochen begrenzt sein sollte.

Wenn die Symptome nach 4 Wochen weiterhin bestehen, sollten alternative Therapien in Betracht gezogen werden.

Der PRAC bewertete auch die Angemessenheit der Packungsgrößen der Arzneimittel und gelangte zu dem Schluss, dass die Packungsgröße mit 25 g die geeignete Größe für einen 4-wöchigen Behandlungszyklus ist. Die Packungsgrößen mit mehr als 25 g könnten zu einer längeren Anwendung als 4 Wochen führen. Daher sollten diese Packungsgrößen nicht zugelassen sein.

Der PRAC fordert auch, dass die Produktinformationen unter Berücksichtigung des aktuellen klinischen Wissens zur Sicherheit von Östrogen-Präparaten zur vaginalen Anwendung, bei der die systemische Exposition gegenüber Östrogen oberhalb des normalen postmenopausalen Bereichs liegt, aktualisiert werden, insbesondere im Hinblick auf assoziierte Risiken, wie etwa Thromboembolien, Brust- und Endometriumkrebs. Die Produktinformationen sollten die gleichen Punkte wie bei Östrogen-Arzneimitteln zur vaginalen Anwendung enthalten, bei denen die systemische Exposition gegenüber dem Östrogen oberhalb des normalen postmenopausalen Bereichs liegt, und zwar gemäß den grundlegenden Produktinformationen von Arzneimitteln zur HET. Die Unterscheidung in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zwischen den unerwünschten Ereignissen, die für diese Arzneimittel berichtet wurden, und den unerwünschten Ereignissen, die als Klasseneffekt bei HET beobachtet wurden, wurde als in den Produktinformationen hinreichend deutlich aufgeführt erachtet.

Um das Bewusstsein von Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patientinnen bezüglich der Begrenzung der Anwendungsdauer auf 4 Wochen zu fördern, forderte der PRAC, dass die äußere und die innere Verpackung der Arzneimittel eine gerahmte Warnung enthält. Darüber hinaus sollte die Stärke der Arzneimittel auch in Mikrogramm pro Gramm der Creme/Emulsion aufgeführt sein.

Es wurde außerdem eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal vereinbart, um relevante Angehörige der Gesundheitsberufe über die neuen Empfehlungen und die Maßnahmen zur Risikominimierung zu informieren.

## Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für estradiolhaltige (0,01 % w/w) Arzneimittel zur lokalen Anwendung.
- Der PRAC überprüfte alle eingereichten Daten im Hinblick auf das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgrund der systemischen Resorption des Estradiols. Dies beinhaltet die eingereichten Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die veröffentlichte Literatur und spontane Meldungen sowie das Ergebnis der Sitzung einer Ad-hoc-Expertengruppe aus Gynäkologen und Patientenvertretern. Der PRAC berücksichtigte auch die von einem der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG) eingereichten Gründe als Grundlage für seinen Antrag auf eine erneute Überprüfung der Empfehlung des PRAC.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die Wirksamkeit estradiolhaltiger (0,01 % w/w) Arzneimittel zur lokalen Anwendung im Vergleich mit Placebo über einen Behandlungszeitraum von 4 Wochen zur Behandlung der Symptome von Vaginalatrophie aufgrund von Östrogenmangel bei postmenopausalen Frauen hinreichend nachgewiesen wurde.
- Angesichts der aktuell verfügbaren Daten gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass nach topischer Anwendung estradiolhaltiger (0,01 % w/w) Arzneimittel zur lokalen Anwendung eine systemische Exposition oberhalb des normalen postmenopausalen Bereichs besteht, die Maßnahmen zur Risikominimierung erfordert.
- Der PRAC stellte fest, dass die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zur Behandlung über mehr als 4 Wochen sowie zur wiederholten Anwendung estradiolhaltiger (0,01 % w/w) Arzneimittel zur lokalen Anwendung entweder fehlen oder extrem begrenzt sind. Daher sollten diese Arzneimittel angesichts der Begrenztheit der Daten, der systemischen Exposition oberhalb des normalen postmenopausalen Bereichs und der Risiken im Zusammenhang mit der systemischen Exposition gegenüber Östrogen nur zur einmaligen Behandlung über eine Dauer von maximal 4 Wochen angewendet werden.
- Der PRAC schlussfolgerte auch, dass die Produktinformationen unter Berücksichtigung des aktuellen klinischen Wissens zur Sicherheit von Östrogen-Präparaten zur vaginalen Anwendung, bei der die systemische Exposition gegenüber Östrogen oberhalb des normalen postmenopausalen Bereichs liegt, aktualisiert werden sollten, insbesondere im Hinblick auf Risiken wie etwa Thromboembolien, Brust- und Endometriumkrebs.
- Um das Risiko einer verlängerten oder wiederholten Anwendung zu minimieren und die Einhaltung der empfohlenen Anwendungsdauer durch die Patientinnen sicherzustellen, sollte die maximale Packungsgröße des zugelassenen Arzneimittels 25 g nicht überschreiten.
- Abschließend schlussfolgerte der PRAC, dass die Produktinformationen dahingehend aktualisiert werden sollten, dass das Bewusstsein bezüglich der Stärke dieser Arzneimittel und bezüglich der maximalen Behandlungsdauer gefördert wird. Darüber hinaus wurde eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal zusammen mit einem Zeitplan für deren Verbreitung vereinbart, um auf die begrenzte Anwendung und die Warnhinweise hinzuweisen.

In Anbetracht des Vorstehenden schlussfolgerte der PRAC angesichts der verfügbaren Daten, einschließlich der von der Dr. August Wolff GmbH & Co. KG eingereichten Gründe, während der Phase der erneuten Überprüfung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis estradiolhaltiger (0,01 % w/w) Arzneimittel zur

lokalen Anwendung vorbehaltlich Änderungen an den Produktinformationen und anderen Maßnahmen zur Risikominimierung wie in dieser Empfehlung beschrieben weiterhin positiv ist.

### **Stellungnahme der CMDh**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

### **Schlussfolgerung**

Im Ergebnis erachtet die CMDh das Nutzen-Risiko-Verhältnis estradiolhaltiger (0,01 % w/w) Arzneimittel zur lokalen Anwendung vorbehaltlich der oben genannten Änderungen der Produktinformation weiterhin als positiv.

Daher empfiehlt die CMDh die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen estradiolhaltiger (0,01 % w/w) Arzneimittel zur lokalen Anwendung.