

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 4 kwietnia 2019 r. Komisja Europejska (KE) wszczęła procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) o ocenę wpływu wyżej wspomnianych obaw na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego, oraz o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie tych produktów do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane lub cofnięte.

W dniu 16 stycznia 2020 r. PRAC przyjął zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh (Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi) zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Substancją czynną tych produktów jest syntetyczny 17β -estradiol, chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem, który odpowiada za pierwotne i wtórne cechy płciowe kobiet. Po zastosowaniu dopochwowym estradiol wchłania się przez nabłonek pochwy, gdzie powoduje wzrost liczby komórek warstw powierzchniowych oraz pośrednich, a zmniejsza liczbę komórek warstwy podstawnej. Celem tego środka jest złagodzenie objawów atrofii pochwy lub menopauzalnego zespołu moczowo-płciowego, który definiuje się jako zespół objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych ze zmniejszeniem stężenia estrogenu oraz innych steroidów płciowych i obejmujących zmiany warg sromowych większych/mniejszych, łechtaczki, przedsionka, pochwy, cewki moczowej i pęcherza moczowego.

Ocenę tę zapoczątkowano na podstawie danych wykazujących wysokie stężenie estradiolu w osoczu (porównywalne ze stężeniami estradiolu w produktach do ogólnoustrojowej hormonalnej terapii zastępczej — HTZ), przekraczające wartości opisanego w literaturze zakresu referencyjnego stężeń estradiolu w okresie pomenopauzalnym (od 10 do 50 pg/ml), po podaniu dopochwowym produktów leczniczych zawierających 100 mikrogramów estradiolu *na* gram produktu.

W dniu 4 kwietnia 2019 r. KE wszczęła zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego, oraz o wydanie opinii, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane lub cofnięte.

Zakres tej procedury jest ograniczony do produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego (krem, emulsja).

Produkty są sprzedawane w Austrii, Bułgarii, Chorwacji, Estonii, na Litwie, Łotwie, w Niemczech, Republice Czeskiej, na Słowacji i Węgrzech.

W dniu 9 grudnia 2019 r. jeden z podmiotów odpowiedzialnych (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) przedstawił szczegółowe argumenty na rzecz ponownego zbadania zalecenia PRAC dotyczącego wniosków wyciągniętych na podstawie badania farmakokinetyki (badanie SCO 5109), stosowalności podstawowych druków informacyjnych produktów HTZ do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego, i proporcjonalności środków minimalizacji ryzyka zalecanych przez PRAC.

Na podstawie wszystkich dostępnych danych i po dokładnej ocenie podstaw ponownego zbadania wydanego zalecenia PRAC utrzymał swoje stanowisko, że ogólnoustrojowa ekspozycja na estradiol powyżej prawidłowego w okresie pomenopauzalnym zakresu stężeń po pojedynczym podaniu produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania

miejscowego, budzi poważne wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa stosowania tych produktów, ponieważ na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć występowania działań niepożądanych związanych z ogólnoustrojową ekspozycją na estradiol.

Rzeczywiście zaobserwowano znaczny wzrost ogólnoustrojowego stężenia estradiolu, sięgający pięciokrotności górnej granicy referencyjnego stężenia estradiolu u kobiet w okresie pomenopauzalnym, wynoszącego w surowicy 10–20 pg/ml, a także wzrost powyżej górnej granicy (ogólnego) zakresu referencyjnego wynoszącego 50 pg/ml. Ponadto podwyższone stężenie estradiolu powyżej wartości charakterystycznych dla okresu pomenopauzalnego obserwuje się do 36 godzin po podaniu produktu.

Pomimo ograniczonych dostępnych danych, ponieważ nie przeprowadzono żadnych badań ustalających dawkę i wykonano tylko jedno badanie kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo w celu potwierdzenia skuteczności w ograniczonej grupie pacjentek i w ograniczonym okresie stosowania (4 tygodnie), uznaje się, że skuteczność została wystarczająco wykazana w porównaniu z placebo w okresie 4 tygodni leczenia w zarejestrowanym wskazaniu.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania, chociaż istnieje już duża ekspozycja na kontakt z lekiem po jego wprowadzeniu do obrotu, wyłącznie na podstawie raportów bezpieczeństwa dotyczących poszczególnych przypadków i ze względu na to, że tych przypadków zgłoszono mało, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących profilu bezpieczeństwa po 4 tygodniach.

Nie może to być jednak interpretowane jako zapewnienie o braku ryzyka. Biorąc pod uwagę charakter tych produktów (działanie miejscowe) i fakt, że są one dostępne na rynku od dziesięcioleci, można się spodziewać znacznego niedoraportowania niepożądanych działań leku. Oczekuje się, że większość pacjentek leczonych estradiolem w stężeniu 0,01% wag. będzie w starszym wieku i będą u nich występować choroby podstawowe, które mogą sprawiać, że zidentyfikowanie i zgłoszenie działań niepożądanych jako potencjalnie związanych z ekspozycją na estradiol będzie mniej prawdopodobne.

Przypadki zgłoszonych ogólnoustrojowych niepożądanych działań leku po miejscowym zastosowaniu estradiolu w kremie o stężeniu 0,01% wag. odnaleziono w bazie danych EudraVigilance.

W tych przypadkach zgłaszano poważne reakcje dotyczące głównie ryzyka związanego ze stosowaniem estradiolu w ramach ogólnoustrojowej HTZ (rak piersi, zdarzenia naczyniowo-mózgowe i pogrubienie endometrium). Jednak w większości tych przypadków ogólnoustrojową HTZ stosowano jednocześnie, chociaż opisywano długookresowe następstwa podawania estradiolu w kremie o dużym stężeniu. Niemniej nie można wykluczyć potencjalnego addytywnego działania kremu dopochwowego z estradiolem na ryzyko związane z HTZ.

W większości przypadków opisywano kilka czynników zakłócających i nie można wykluczyć występowania ogólnoustrojowych niepożądanych działań leku związanych wyłącznie z produktami leczniczymi zawierającymi 100 mikrogramów estradiolu na gram leku do stosowania dopochwowego. Jednak ze względu na potwierdzone niedoraportowanie, szczególnie w przypadku produktów do stosowania miejscowego, oraz biorąc pod uwagę populację docelową (kobiety w okresie pomenopauzalnym, które przyjmują wiele leków i u których występuje wiele czynników ryzyka), brak zgłoszeń bez określonych czynników zakłócających nie może stanowić wyjaśnienia braku ryzyka w ogóle. Ponadto sygnały zdarzeń będących przedmiotem zainteresowania, takich jak nowotwór, są na ogół trudne do zidentyfikowania, zwłaszcza w ograniczonym zbiorze danych. Chociaż na podstawie obecnie dostępnych zgłaszanych danych nie udało się zidentyfikować żadnego nowego istotnego problemu dotyczącego bezpieczeństwa, to biorąc pod uwagę ich niedostatek, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających estradiol o stężeniu 0,01% wag., przeznaczonych do stosowania miejscowego, w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z piśmiennictwa są również bardzo rzadkie. W jedynym badaniu (SCO 5174), w którym zidentyfikowano 83 inne niż poważne niepożądane działania leku u 29 spośród 51 leczonych pacjentek, okres leczenia trwał zaledwie 4 tygodnie. Ponadto nie udokumentowano długotrwałej ekspozycji na produkty lecznicze do stosowania miejscowego zawierające 0,01% wag. estradiolu. W większości istniejących badań koncentrowano się na produktach zawierających małe dawki estradiolu i wykazujących inne właściwości niż produkty zawierające estradiol w większych dawkach. Ogólnie rzecz biorąc, chociaż przegląd piśmiennictwa nie ujawnił żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania, nadal brakuje informacji o bezpieczeństwie stosowania — zwłaszcza długotrwałego — produktów leczniczych zawierających 0,01% wag. estradiolu, przeznaczonych do stosowania miejscowego.

PRAC skonsultował się z grupą *ad hoc* ekspertów ginekologów i przedstawicieli pacjentek w sprawie klinicznego zastosowania tych produktów leczniczych oraz długości ich stosowania. Ogólnie rzecz biorąc, eksperci zgodzili się, że miejscowe stosowanie produktów zawierających estradiol o dużej mocy dawki w leczeniu atrofii pochwy u kobiet w okresie pomenopauzalnym, jeśli w ogóle jest praktykowane, jest postrzegane jako ograniczona opcja terapeutyczna drugiego rzutu, z niepewnymi korzyściami i ryzykiem w porównaniu z produktami do stosowania miejscowego zawierającymi małe dawki. Ponadto eksperci byli zdania, że stosowanie tych używanych miejscowo preparatów w dużych dawkach powinno być ograniczone do maksymalnie 4 tygodni, przede wszystkim biorąc pod uwagę osiągnięte wartości ogólnoustrojowej ekspozycji na lek i bardzo ograniczone dostępne dane dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania długotrwałego.

W związku z powyższymi czynnikami, a w szczególności zaniepokojeniem związanym z działaniami niepożądanymi dotyczącymi ogólnoustrojowej ekspozycji na estradiol (np. ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, udaru mózgu, raka endometrium czy raka jajnika), przeznaczeniem tych produktów do stosowania miejscowego oraz ich zamierzonym zastosowaniem (miejscowe leczenie objawów atrofii pochwy spowodowanej niedoborem estrogenu), PRAC utrzymał swoje stanowisko, że stosowanie tych produktów należy ograniczyć do pojedynczego kursu leczenia trwającego do 4 tygodni.

Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 4 tygodnie, należy rozważyć inne metody leczenia.

PRAC ocenił również stosowność wielkości opakowań produktów i doszedł do wniosku, że wielkość opakowania 25 g jest odpowiednia dla 4-tygodniowego cyklu leczenia. Wielkości opakowań powyżej 25 g mogą prowadzić do stosowania produktu dłużej niż 4 tygodnie, dlatego nie powinny być one dopuszczone do obrotu.

PRAC zwrócił się także o aktualizację druków informacyjnych z uwzględnieniem obecnego stanu wiedzy klinicznej na temat bezpieczeństwa produktów estrogenowych do stosowania dopochwowego, w przypadku których ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen jest większa niż prawidłowy zakres w okresie pomenopauzalnym, szczególnie w odniesieniu do powiązanych zagrożeń, takich jak zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, rak piersi i rak endometrium. Druki informacyjne powinny być zgodne z elementami dotyczącymi produktów do stosowania dopochwowego zawierających estrogen, których ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen jest większa niż prawidłowy zakres w okresie pomenopauzalnym, zgodnie z podstawowymi drukami informacyjnymi dla produktów HTZ. Rozróżnienie dokonane w punkcie 4.8 charakterystyki produktu leczniczego między zdarzeniami niepożądanymi zgłoszonymi w przypadku tych produktów a zdarzeniem niepożądanym, które zaobserwowano jako farmakologiczne efekty klasy w leczeniu HTZ, uznano za wystarczająco jasne w kontekście druków informacyjnych.

W celu zwiększenia świadomości pracowników opieki zdrowotnej oraz pacjentek na temat ograniczenia czasu stosowania do 4 tygodni PRAC zwrócił się o umieszczenie ostrzeżeń na zewnętrznym i wewnętrznym opakowaniu produktów leczniczych. Ponadto moc dawki produktów powinna być również przedstawiona w mikrogramach *na* gram kremu/emulsji.

Uzgodniono także bezpośredni przekaz skierowany do pracowników opieki zdrowotnej wraz ze strategią komunikacji w celu powiadomienia odpowiednich pracowników o nowych zaleceniach i ustalonych działaniach mających zminimalizować ryzyko.

Powody zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dla produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego.
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich przedłożonych danych w odniesieniu do ryzyka występowania niepożądanych działań leku z powodu ogólnoustrojowego wchłaniania estradiolu. Dane te obejmują odpowiedzi przesłane przez podmiot odpowiedzialny, opublikowane piśmiennictwo, spontaniczne zgłoszenie, a także wyniki prac grupy *ad hoc* ekspertów ginekologów i przedstawicieli pacjentek. PRAC uznał również argumenty przedstawione przez jednego z podmiotów odpowiedzialnych (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG), będące podstawą wystosowanego przez tę firmę wniosku o ponowne rozpatrzenie zalecenia PRAC.
- PRAC uznał, że skuteczność produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego, została wystarczająco wykazana w porównaniu z placebo w okresie 4 tygodni leczenia objawów atrofii pochwy spowodowanej niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie.
- W świetle obecnie dostępnych danych PRAC wywnioskował, że ogólnoustrojowa ekspozycja po miejscowym zastosowaniu produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego, przekracza prawidłowy zakres w okresie pomenopauzalnym, co uzasadnia wdrożenie środków minimalizacji ryzyka.
- PRAC zauważył, że brak jest danych — albo są one niezwykle ograniczone — dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia dłuższego niż 4 tygodnie, a także powtarzanego stosowania produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego. W związku z tym, biorąc pod uwagę ograniczenia tych danych, ogólnoustrojową ekspozycję na estradiol przekraczającą prawidłowy zakres w okresie pomenopauzalnym tych produktów oraz ryzyko związane z ogólnoustrojową ekspozycją na estrogen, produkty te należy stosować tylko przez jeden cykl leczenia, trwający maksymalnie 4 tygodnie.
- PRAC stwierdził również, że druki informacyjne powinny zostać zaktualizowane z uwzględnieniem obecnego stanu wiedzy klinicznej na temat bezpieczeństwa produktów estrogenowych do stosowania dopochwowego, w przypadku których ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen jest większa niż prawidłowy zakres w okresie pomenopauzalnym, szczególnie w odniesieniu do takich zagrożeń jak zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, rak piersi i rak endometrium.
- W celu minimalizowania ryzyka związanego z przedłużonym lub powtarzanym stosowaniem oraz upewnienia się co do przestrzegania przez pacjentki zalecanego czasu stosowania maksymalna dopuszczalna wielkość opakowania produktu leczniczego nie powinna przekraczać 25 g.
- Na koniec PRAC stwierdził, że druki informacyjne należy zaktualizować w celu poszerzenia świadomości dotyczącej mocy tych produktów leczniczych oraz ich maksymalnego okresu leczenia. Ponadto uzgodniono bezpośrednią komunikację z pracownikami opieki zdrowotnej w

celu podkreślenia ograniczonego stosowania i ostrzeżeń, a także terminy dystrybucji takiej komunikacji.

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że w świetle dostępnych danych, w tym szczegółowych argumentów przedstawionych przez firmę Dr. August Wolff GmbH & Co. KG podczas fazy ponownego rozpatrzenia zalecenia, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego, pozostaje pozytywny, z zastrzeżeniem dokonania zmian w drukach informacyjnych oraz wprowadzenia innych środków minimalizacji ryzyka opisanych w tym zaleceniu.

Opinia CMDh

Po analizie zalecenia PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw wydanego zalecenia.

Wniosek ogólny

W rezultacie CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego, pozostaje pozytywny, z zastrzeżeniem wprowadzenia do druków informacyjnych poprawek, które opisano powyżej.

W związku z tym CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających estradiol (0,01% wag.), przeznaczonych do stosowania miejscowego.