



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Pharmazeutische Unternehmer (s. Verteiler)

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-30
(0228) 99307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

Nachrichtl.: Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(0228) 99307-

Bonn,

**75-3822-V12632
139732/09**

3232

18.05.2009

Betr.: Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II Hier: Dauer des Gestagenzusatzes bei sequenzieller HRT Arzneimittel s. Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit erhalten Sie im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme zu dem vom BfArM im folgenden dargestellten Sachverhalt und für erforderlich gehaltenen Maßnahmen innerhalb von vier Wochen nach Eingang dieses Schreibens.

Die Anwendung von Estrogenen bei Frauen mit Uterus ohne Zugabe eines Gestagens erhöht das Risiko für eine endometriale Hyperplasie und Endometriumkarzinom. Um dies zu verhindern wird ein Gestagen hinzugefügt¹. Der Gestagenzusatz kann entweder kontinuierlich oder sequenziell erfolgen.

Basierend auf internationalen Publikationen sowie der „HRT-Core SPC“ wird ein Gestagenzusatz bei sequenzieller Anwendung von mindestens 12 Tagen als notwendig angesehen. Für die o.g. Arzneimittel ist entsprechend den Angaben in den Produktinformationen allerdings ein Zusatz von weniger als 12 Tagen vorgesehen.

Wir bitten Sie, uns ausreichende Gründe darzulegen, z. B. durch Übersendung der Ergebnisse von klinischen Studien mit dem o. g. Arzneimittel oder mit einem inhaltsgleichen Arzneimittel, warum ein Gestagenzusatz von weniger als 12 Tagen ausreicht, um das Risiko einer endometrialen Hyperplasie und eines Endometriumkarzinoms für das o. g. Arzneimittel zu reduzieren.

Sofern die endometriale Sicherheit für Ihr Arzneimittel bei einem Gestagenzusatz von weniger als 12 Tagen gegenwärtig nicht ausreichend belegt werden kann, bitten wir um Vorschläge, wie die endometriale Sicherheit sichergestellt werden kann. Ggf. behalten wir uns die Anordnung weiterer Maßnahmen vor.

Begründung

In einem Cochrane Review findet sich die Feststellung, dass bei sequenziellen Therapieregimen ein Gestagenzusatz für 12 Tage wirksamer erscheint als bei kürzerer Anwendungsdauer des Gestagenzusatzes, obwohl diese Regime nicht direkt miteinander verglichen wurden².

¹ van Gorp T et al. Maturitas 2002;42:93-104

² Lethaby A et al.: Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3



In der Million Women Study³ wurden für sequenzielle Hormontherapien die folgenden relativen Risiken für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms differenziert nach der Dauer der zusätzlichen Gestagengabe, jeweils im Vergleich zu keiner Hormontherapie, berichtet:

Gestagenzusatz 10 Tage/Monat:	41 Fälle/24.100 Frauen:	RR 1,12 (95%CI 0,82-1,54)
Gestagenzusatz 12 Tage/Monat:	179 Fälle/105.100 Frauen:	RR 1,06 (95%CI 0,89-1,25)
Gestagenzusatz 13-14 Tage/Monat:	13 Fälle/12.300 Frauen:	RR 0,75 (95%CI 0,43-1,30)

Zwar ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (10, 12, 13-14 Tage Gestagenzusatz), jedoch zeigte sich ein Trend des Punktschätzers zu einem höheren Risiko bei einem nur 10tägigen Gestagenzusatz.

In einer Fall-Kontroll-Studie⁴ betrug die *odds ratio* (OR) in Bezug auf ein Endometriumkarzinom für Frauen, die jemals Gestagene im Rahmen einer HRT zyklisch (Terminologie lt. Publikation) angewendet haben im Vergleich zur Nicht-Anwendung 2,0 (95% CI 1,4-2,7; siehe Tabelle 5 der Publikation). Dabei erhielten 81% dieser Frauen das Gestagen für 10 Tage so dass das berechnete Risiko sich vor allem auf diese Gruppe bezieht.

Empfehlungen der Fachgesellschaften

In den aktuellen Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) im Konsens mit dem Berufsverband der Frauenärzte wird formuliert⁵:

„Bei einer sequenziellen Östrogen-Gestagengabe sollte daher mindestens für 10 Tage pro Behandlungsmonat, besser 12 - 14 Tage, ein Gestagen angewendet werden.“

In der Leitlinie „Hormontherapie im Klimakterium“ wird eine Dauer von mindestens 10, besser aber 12 bis 14 Tagen für den Gestagenzusatz empfohlen. Bei 10 Tagen bestehe offenbar bereits eine Erhöhung des relativen Risikos für die Entwicklung von Endometriumkarzinomen⁶.

Nach Konsens der Zulassungsbehörden in der EU soll im Rahmen einer sequenziellen postmenopausalen Hormontherapie ein Gestagen für mindestens 12 bis 14 Tage pro 28tägigen Anwendungszyklus angewendet werden, um einer durch Estrogen-Monotherapie verursachten Erhöhung des Risikos der Entwicklung von Endometriumkarzinomen vorzubeugen⁷.

Weiteres Vorgehen

Wir weisen darauf hin, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in den Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchzuführen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlage

³ Million Women Study Collaboration: Lancet 2005; 365: 1543-1551

⁴ Weiderpass et al. J Natl Cancer Inst 1991;91:1131-7

⁵ Leitlinien. Frauenarzt 45 (2004) 620 ff.

⁶ Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 1. Aufl. 2003

⁷ MRFG Core SPC for hormone replacement therapy, 2nd revision, February 27, 2004