



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

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

Pharmazeutische Unternehmer
lt. 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

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

Nachrichtl.: Stufenplanbeteiligte
(0228) 99307-
Bonn,

75.03-3822-V12632-276250/10

3591

23.08.2010

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

hier: Dauer des Gestagenzusatzes bei sequenzieller HRT
Arzneimittel: s. Anlage

Bezug: Stufenplanschreiben des BfArM vom 18.05.2009, Gesch.-Z.: 75-3822-V12632-139732/09

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht in vorbezeichneter Angelegenheit folgender

Bescheid

Die Zulassungen der o.g. Arzneimittel werden mit Wirkung vom 1. Dezember 2010 geändert. Folgende Texte sind im Wortlaut in die Fach- und Gebrauchsinformationen zu übernehmen:

1. Änderungen in der Fachinformation

Im Abschnitt Warnhinweise (bzw. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) unter der Rubrik „Endometriumhyperplasie“:

„Für sequenziell anzuwendende Arzneimittel zur Hormonersatztherapie mit einem Gestagenzusatz, der nur für 10 Tage vorgesehen ist, ist nicht ausreichend belegt worden, dass die endometriale Sicherheit durch Zugabe des Gestagens vergleichbar gut gewährleistet ist wie bei einem für 12 Tage vorgesehenen Gestagenzusatz.“

2. Änderungen in der Gebrauchsinformation

Im Abschnitt Warnhinweise (bzw. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von /.../ ist erforderlich) unter der Überschrift „Übermäßige Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie)“



„Für Arzneimittel wie /.../, bei denen das Gelbkörperhormon nur für 10 Einnahmetage des Zyklus hinzugefügt wird, ist nicht ausreichend belegt worden, dass das Risiko einer Endometriumhyperplasie (übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut) und eines Endometriumkarzinoms (Krebs der Gebärmutterschleimhaut) vergleichbar gut vermindert wird wie bei Arzneimitteln, bei denen das Gelbkörperhormon für 12 Einnahmetage des Zyklus hinzugefügt wird.“

Begründung

Die Anordnung der o.g. Maßnahmen beruht auf § 28 Absatz 1 sowie Absatz 2 und 2a des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl I S. 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl I S. 3172) geändert worden ist.

Mit dem o.a. Schreiben hatte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer zu der Fragestellung angehört, ob die endometriale Sicherheit bei einer Hormonersatztherapie mit einer sequenziellen Zugabe eines Gestagens über 10 Tage in vergleichbarer Weise gewährleistet werden kann wie bei einem Gestagenzusatz über mindestens 12 Tage gemäß den einschlägigen Empfehlungen. Nach Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu der Schlussfolgerung gelangt, dass eine vergleichbare endometriale Sicherheit nicht ausreichend belegt werden konnte. Daher wird es für erforderlich gehalten, dass die Ärzte und Patientinnen adäquat über die möglicherweise geringere endometriale Sicherheit in den Produktinformationen von den o.g. Arzneimitteln informiert werden.

Die pharmazeutischen Unternehmer weisen in ihrer Stellungnahme auf einen aktuellen Cochrane Review¹ und dort insbesondere auf drei in der Tabelle 5 aufgelistete Publikationen hin:

- Obel 1993²
- Heikkinen 1997^{3,4}
- Byrjalsen 1992⁵

Das BfArM bewertet diese Studien wie folgt: In der Studie von Obel et al. wird eine Kombination mit dem Gestagen Norethisteron untersucht, die nicht in den von diesem Stufenplan betroffenen Arzneimitteln enthalten ist. Im Cochrane Review wird auch darauf hingewiesen, dass bei deren Auswertung unklar war, inwieweit die Zuordnung der Patientinnen zu den Untersuchungsgruppen den Patientinnen unbekannt war („allocation concealment unclear“).

In der Studie von Heikkinen et al. wurden insgesamt 78 post-menopausale Frauen drei verschiedenen Gruppen randomisiert zugeteilt. Auch für diese Studie wird im Cochrane Review darauf hingewiesen, dass unklar war, inwieweit die Zuordnung der Patientinnen zu den Untersuchungsgruppen den Patientinnen unbekannt war („allocation concealment unclear“).

In der Studie von Byrjalsen et al. waren lediglich 18 Patientinnen in der Gruppe eingeschlossen, die Estradiolvalerat und Medroxyprogesteronacetat enthielten. Auch für diese Studie wurde im Cochrane Review ein Vorbehalt in Bezug auf das „allocation concealment“ geäußert.

¹ Furness S et al. Cochrane Database of systematic reviews 2009;2.

² Obel EB et al. Maturitas 1993;16:13-21.

³ Heikkinen JE et al. Acta Obstet et Gynecologica Scandinavica Supplement 1997;76(167): P76.33

⁴ Heikkinen JE et al. Maturitas 1997;26:139-49.

⁵ Byrjalsen I et al. Obstet Gynecol 1992;79:523-8.

Es kann zusammengefasst festgestellt werden, dass für die vom Stufenplanverfahren betroffenen, konkreten Arzneimittel keine adäquaten klinischen Studien von ausreichender Größe vorgelegt wurden, in denen belegt werden konnte, dass die endometriale Sicherheit durch Zugabe des Gestagens und einer Einnahme über 10 Tage vergleichbar gut gewährleistet ist wie bei einer 12-tägigen Einnahme.

In zwei weiteren Studien wurde der Effekt eines Gestagenzusatzes und einer Einnahme über 10 Tage untersucht.

- Meuwissen 2001⁶.

Randomisierte klinische Studie, n= 634, Therapiedauer 13 Zyklen;
Test: 14 Tage Estradiol 2 mg, 14 Tage Estradiol 2 mg + Trimegeston 0,5 mg;
Referenz: 7 Tage Plazebo, 11 Tage Estradiolvalerat 2 mg, 10 Tage Estradiolvalerat 2 mg + 0,5 mg Norgestrel;
Ergebnis bzgl. endometrialer Sicherheit:
Test: 4 Hyperplasien (1,9%),
Referenz: 5 Hyperplasien (2.7%), außerdem 1 Endometriumkarzinom unter dem Referenzarzneimittel nach 3 Monaten Therapie.

- Al-Azzawi 2001⁷. F et al.:

Randomisierte klinische Studie, n=487, Therapiedauer 13 Zyklen;
Test 1: 14 Tage Estradiol 2 mg, 14 Tage Estradiol 2 mg + 0,25 mg Trimegeston;
Test 2: 14 Tage Estradiol 2 mg, 14 Tage Estradiol 2 mg + 0,50 mg Trimegeston;
Referenz: 12 Tage Estradiol 2 mg, 10 Tage Estradiol 2 mg + 1 mg NETA, 7 Tage 1 mg Estradiol;
Ergebnis bzgl. endometrialer Sicherheit:
Test 1: 0 Hyperplasien/Karzinome
Test 2: 0 Hyperplasien/Karzinome
Referenz: 1 Hyperplasie (bei Einschluss), 1 Karzinom (0,9%)

In der Studie Meuwissen et al. ist in der Referenzgruppe mit Gestagenzusatz für 10 Tage die Forderung der aktuellen Guideline (Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women (EMA/CHMP/021/97, Rev. 1)) bzgl. endometrialer Sicherheit nicht erfüllt. Nach dieser Guideline müsste die obere Grenze des 2-seitigen 95% Konfidenzintervalls für alle beobachteten Fälle von Endometriumhyperplasien und -karzinomen unterhalb von 2 % liegen, während in dieser Studie bereits der Punktschätzer allein für die Fälle von Endometriumhyperplasien über 2% liegt.

Das in dieser Studie untersuchte Referenzregime entspricht allerdings in Dosierung und Art des Gestagens keinem der in dieses Stufenplanverfahren einbezogenen Arzneimittel.

Zusammenfassung

Für die vom Stufenplanverfahren betroffenen Arzneimittel sind keine adäquaten aussagekräftigen klinischen Studien von ausreichender Größe vorgelegt worden, in denen belegt werden konnte, dass die endometriale Sicherheit durch Zugabe eines Gestagens für 10 Einnahmetage vergleichbar gut gewährleistet ist wie bei einem Gestagenzusatz und einer Einnahme über 12 Tage. Andererseits gibt es begründete Hinweise, dass das Risiko für die Ausbildung einer Endometriumhyperplasie und das Auftreten eines Endometriumkarzinoms in einem

⁶ Meuwissen JHJM et al.: Gynecol Endocrinol 2001;15:349-358.

⁷ Al-Azzawi F et al.: Climacteric 2001;4:343-354

Dosierungsschema hinsichtlich des Gestagens für lediglich 10 Tage erhöht ist. Entsprechende Hinweise werden deshalb sowohl für die Fachinformation wie auch für die Packungsbeilage für nötig gehalten.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Weiteres Vorgehen

Bitte teilen Sie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in einem gesonderten Schreiben unter Angabe des Geschäftszeichens 75.03-3822-V12632-276250/10 mit, dass Sie den Bescheid umgesetzt haben.

Sofern nicht bereits geschehen, wird empfohlen, die Produktinformationen an die Vorgaben aus den auf der Internetseite des BfArM veröffentlichten „Hinweisen zur Erstellung von Fach- und Gebrauchsinformationen“ anzupassen:

http://www.bfarm.de/cIn-030/nn_424304/DE/Arzneimittel/Hinweise_FI-GI.html

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlage: