



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Unternehmen/Frau/Herr
Organisationseinheit (optional)
(z. H.) Vorname Nachname
Straße
PLZ Ort

Datum: 07. Juli 2020
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Tel: +43 50555 36258
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-13248460-A-200707-EUIM
Ihr Zeichen:

**PHV-issue:
Hormonersatzbehandlung**

Sehr geehrte Damen und Herren,
das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee bestätigte in der Sitzung vom 11. bis 14. Mai 2020 die vom CMDh aktualisierte Core SmPC und Core PIL (siehe Anhang) für Arzneispezialitäten zur Hormonersatzbehandlung.

(siehe: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>)

3. Hormonersatzbehandlung (HRT)² – Neue Informationen zum bekannten Brustkrebsrisiko (EPITT-Nr. 19482)

Neuer Text **fett und unterstrichen**.

Vorgeschlagene Änderungen der Referenz-Fach- und Gebrauchsinformation für nur Östrogen enthaltende HRT-Arzneimittel und kombinierte Östrogen-Gestagen-HRT-Arzneimittel

Referenz-Fachinformation für Arzneimittel zur Hormonersatzbehandlung (HRT)

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen~~innen~~, die eine kombinierte HRT mit Östrogen und Gestagen ~~und möglicherweise auch~~ **oder** eine HRT nur mit Östrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen

- Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie (Women's Health Initiative Study (WHI)) und **einer Metaanalyse von prospektiven** epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Östrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 **(1-4)** Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

[...]

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre **Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass** nach Behandlungsende **das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.**

[...]

4.8. Nebenwirkungen

Brustkrebsrisiko

- [...]
- Bei Anwenderinnen einer Östrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos ~~deutlich~~ geringer als bei Anwenderinnen von Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- [...]
- **Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf** den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und **der bislang** größten **Metaanalyse von prospektiven** epidemiologischen Studien (MWS) dargestellt.

~~Million Women Study~~ **Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien**

² Chlorotrianisen; konjugierte Östrogene; konjugierte Östrogene, Bazedoxifen; Dienestrol; Diethylstilbestrol; Estradiol; Estradiol, Norethisteron; Estriol; Estron; Ethinylestradiol; Methallenestril; Moxestrol; Promestrien; Tibolon

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

| Altersgruppe zu Beginn der HRT (Jahre) | Zusätzliche Fälle Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50–54 Jahre)* | Relatives Risiko und (95-% KI)# | Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über nach 5 Jahren (95-% KI) |
|---|---|--|---|
| HRT nur mit Östrogen | | | |
| 50–65 | 9–12 13,3 | 1,2 | 1–2 (0–3) 2,7 |
| Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen | | | |
| 50–65 | 9–12 13,3 | 1,7 1,6 | 6 (5–7) 8,0 |

*Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in **England im Jahr 2015 bei** entwickelten Ländern **Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)**

#Gesamtrisikokoquotient – Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

| Alter zu Beginn der HRT (Jahre) | Zusätzliche Fälle Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)* | Relatives Risiko | Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren |
|---|--|------------------|--|
| HRT nur mit Östrogen | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 6–9 7,1 |
| Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |

*Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Referenz-Packungsbeilage für HRT-Arzneimittel

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Produktname> beachten?

[...]

Brustkrebs

Die vorhandenen Daten legen nahe **zeigen**, dass die Anwendung einer **Hormonersatzbehandlung (HRT)** mit einer Kombination aus Östrogen und Gestagen sowie möglicherweise **oder** die alleinige Anwendung von Östrogenen zur HRT das Risiko für Brustkrebs erhöhen. Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der HRT ab und zeigt sich innerhalb einiger Jahre **einer 3-jährigen Anwendung**. Nach Beendigung der Behandlung kehrt das Risiko jedoch innerhalb weniger Jahre (meistens 5 Jahre) wieder zurück auf den Stand bei Nichtanwenderinnen. **Nach Absetzen der HRT nimmt das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit ab, das Risiko kann jedoch 10 Jahre oder länger andauern, wenn Sie die HRT länger als 5 Jahre angewendet haben.**

{Zusätzliche Informationen für nur Estrogen enthaltende Arzneimittel}

Bei Frauen, deren Gebärmutter entfernt wurde und die die HRT nur mit Estrogen 5 Jahre lang angewendet haben, wurde nur eine geringe bzw. keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos festgestellt.

Zum Vergleich

Bei Frauen im Alter zwischen 50 und ~~79~~**54** Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum im Durchschnitt etwa ~~9~~ **13** bis 17 Fälle von Brustkrebs pro 1.000 Frauen diagnostiziert.

Bei Frauen im Alter von 50 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT nur mit Östrogen über einen Zeitraum von 5 Jahren beginnen, treten 16 bis 17 Fälle bei 1.000 Anwenderinnen auf (d. h. 0 bis 3 zusätzliche Fälle).

Bei Frauen im Alter von 50 ~~bis 79~~ Jahren, die mit der Einnahme einer HRT mit Östrogen und Gestagen über einen Zeitraum von 5 Jahren **beginnen**, treten ~~21~~**13** bis ~~23~~ Fälle bei 1.000 Anwenderinnen auf (d. h. zusätzliche 4 bis ~~6~~**8** Fälle).

Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 10-Jahres-Zeitraum im Durchschnitt etwa 27 Fälle von Brustkrebs pro 1.000 Frauen diagnostiziert.

Bei Frauen im Alter von 50 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT nur mit Östrogen über einen Zeitraum von 10 Jahren beginnen, treten 34 Fälle bei 1.000 Anwenderinnen auf (d. h. zusätzliche 7 Fälle).

Bei Frauen im Alter von 50 Jahren, die mit der Einnahme einer HRT mit Östrogen und Gestagen über einen Zeitraum von 10 Jahren beginnen, treten 48 Fälle bei 1.000 Anwenderinnen auf (d. h. 21 zusätzliche Fälle).

Vorgeschlagene Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen von HRT-Arzneimitteln, bei denen es sich um vaginal angewendete Östrogene handelt, deren systemische Exposition innerhalb der postmenopausalen Konzentrationen bleibt

Anhang für die Referenz-Fachinformation für HRT-Arzneimittel

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Brustkrebs

Die epidemiologische Evidenz aus einer großen Metaanalyse weist auf kein zusätzliches Brustkrebsrisiko bei Frauen ohne Brustkrebs in der Anamnese hin, die niedrig dosierte Östrogene vaginal anwenden. Es ist nicht bekannt, ob die vaginale Anwendung niedrig dosierter Östrogene das Wiederauftreten von Brustkrebserkrankungen fördert. Die

allgemeine Evidenz deutet auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen hin, die eine kombinierte systemische HRT mit Estrogen und Progestagen und möglicherweise auch eine systemische HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

4.8. Nebenwirkungen

Klasseneffekte im Zusammenhang mit der systemischen HRT

Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Progestagen-Therapie über einen längeren Zeitraum als 5 Jahre erhalten, wird über ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose berichtet.
- Bei Anwenderinnen, die eine Estrogen-Monotherapie erhalten, ist das erhöhte Risiko erheblich geringer als bei Patientinnen, die Estrogen-Progestagen-Kombinationen erhalten.
- Die Höhe des Risikos hängt von der Anwendungsdauer ab (siehe Abschnitt 4.4)
- Ergebnisse der größten randomisierten placebokontrollierten Studie (WHI Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) werden im Folgenden präsentiert.

Million Women study – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren Anwendung

| Altersgruppe (Jahre) | Zusätzliche Fälle pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren* ^[1] | Relatives Risiko und 95%-KI# | Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95%-KI) |
|----------------------------------|---|------------------------------|---|
| Estrogene alleine zur HRT | | | |
| 50–65 | 9–12 | 1,2 | 1–2 (0–3) |

#Gesamtrisikokoquotient – Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

US-WHI Studien – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

| Altersgruppe (Jahre) | Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre | Relatives Risiko und 95%-KI | Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95%-KI) |
|--|---|-----------------------------|---|
| Nur konjugiertes equines Estrogen (CEE) | | | |
| 50–79 | 21 | 0,8 (0,7–1,0) | -4 (-6–0)* ^[2] |

Anhang für die Referenz-Packungsbeilage für HRT-Arzneimittel

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <X> beachten?

[...]

HRT und Krebs

Hormonersatzbehandlung (HRT)-Arzneimittel, die im Blut zirkulieren, gehen mit den folgenden Risiken einher. <X> ist allerdings zur lokalen Behandlung in der Vagina vorgesehen und wird nur in sehr geringem Maße in das Blut aufgenommen. Es ist relativ unwahrscheinlich, dass sich die nachstehend genannten Erkrankungen während der Behandlung mit <X> verschlimmern oder erneut auftreten, aber Sie sollten sich an Ihren Arzt wenden, wenn Sie Bedenken haben.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse legen nahe, dass die **Anwendung von <X>** einer HRT mit Estrogen und Progestagen und möglicherweise auch einer HRT nur mit Estrogen das Brustkrebsrisiko **bei Frauen, die in der Vergangenheit keinen Brustkrebs hatten, nicht erhöht. Es ist nicht bekannt, ob <X> bei Frauen, die in der Vergangenheit Brustkrebs hatten, sicher angewendet werden kann.** Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der HRT ab und zeigt sich innerhalb weniger Jahre. Das Risiko normalisiert sich jedoch innerhalb einiger Jahre (maximal 5) nach Behandlungsende.

^[1] *Bezogen auf Ausgangs-Inzidenzraten in entwickelten Ländern

^[2] *WHI Studie bei Frauen ohne Uterus, in der kein erhöhtes Brustkrebsrisiko gezeigt wurde

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgenden Erkrankungen werden bei Frauen, die im Blut zirkulierende HRT-Arzneimittel anwenden, häufiger beobachtet als bei Frauen, die keine HRT anwenden. Diese Risiken treffen in geringerem Maße auf vaginal verabreichte Behandlungen wie <X> zu:

- ~~Brustkrebs;~~

2. Hormonersatzbehandlung (HRT): Tibolon – Neue Informationen zum bekannten Brustkrebsrisiko (EPITT-Nr.19482)

Neuer Text **fett und unterstrichen.**

Fachinformation

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse in Bezug auf das Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit Tibolon sind nicht schlüssig. **Eine Metaanalyse von epidemiologischen Studien, einschließlich der** Million Women Study (MWS), zeigte ein erheblich erhöhtes Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung der 2,5-mg-Dosis. Das Risiko zeigte sich innerhalb von **3** Jahren der Anwendung und nahm mit der Dauer der Einnahme zu, siehe Abschnitt 4.8. Diese Ergebnisse konnten in einer Studie unter Verwendung der General Practice Research Database (GPRD) nicht bestätigt werden. **Nach Absetzen der Behandlung nimmt das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit ab, und die Zeit, die für die Rückkehr zum Ausgangsrisiko notwendig ist, hängt von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT ab. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das erhöhte Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.**

Für Tibolon liegen keine Daten hinsichtlich der Persistenz des erhöhten Risikos nach dem Absetzen vor, aber ein ähnliches Muster kann nicht ausgeschlossen werden.

4.8. Nebenwirkungen

Brustkrebsrisiko

- [...]

- Bei Anwenderinnen, die eine Östrogen-Monotherapie und eine Therapie mit Tibolon erhalten, ist das erhöhte Risiko geringer als bei Patientinnen, die Östrogen-Gestagen-Kombinationen erhalten.
- [...]

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <X> beachten?

[...]

Brustkrebs

Die vorhandenen Daten ~~legen nahe~~**zeigen**, dass die Anwendung von Tibolon das Risiko für Brustkrebs erhöht. Das zusätzliche Risiko hängt von der Dauer der Tibolonanwendung ab ~~und zeigt sich innerhalb weniger Jahre~~. In HRT-Studien nahm ~~nach Absetzen der HRT das zusätzliche Risiko im Laufe der Zeit ab, aber das erhöhte Risiko kann 10 Jahre oder länger andauern, wenn Frauen die HRT länger als 5 Jahre angewendet haben.~~ Das Risiko nimmt jedoch nach Behandlungsende ab und normalisiert sich innerhalb einiger Jahre (maximal 5). **Für Tibolon liegen keine Daten hinsichtlich der Persistenz des erhöhten Risikos nach dem Absetzen vor, aber ein ähnliches Muster kann nicht ausgeschlossen werden.**