



(20891) KADEFEMIN ESTRIOLE, Zeller Medical AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. November 2019

1 Zulassung Swissmedic

KADEFEMIN ESTRIOLE wurde von Swissmedic per 02. Mai 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„Lokale Behandlung von durch Östrogenmangel bedingten vaginalen Symptomen bei Frauen nach der Menopause.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1

Griesser H et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. Maturitas. 2012 Apr;71(4):360-8

Die Studie ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie an 59 Zentren über einen Zeitraum von 12 Wochen zur Bestätigung der überlegenen Wirksamkeit von Estriol Ovula 0.2 mg und 0.03 mg im Vergleich zu Placebo in der Behandlung der vaginalen Atrophie.

Randomisierung: 1:1:1 (0.2 mg Estriol : 0.03 mg Estriol : Placebo)

436 Patientinnen wurden randomisiert (ITT Population) und 397 Patientinnen haben die Studie abgeschlossen. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre.

Wichtigste Einschlusskriterien:

- postmenopausaler Status
- klinisch bestätigte vaginale Atrophie
- vaginaler Maturations-Index (VMI) < 40%
- mindestens ein Symptom einer vaginalen Atrophie (Trockenheit, Schmerzen/Brennen, Juckreiz, Ausfluss, Dyspareunie) (most bothersome symptom, MBS) bewertet ≥ 65 auf der visuellen analogen Skala (VAS)
- vaginaler pH-Wert > 5

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Hormonersatztherapie, Therapie mit Phytoöstrogenen oder lokale vaginale Hormontherapie während 12 Wochen vor der Baseline
- aktueller oder vermuteter östrogenabhängiger bösartiger Tumor
- ein Pap-Abstrich \geq III
- Endometriumdicke > 5 mm
- aktuelle oder vermutete vaginale Infektion
- aktuelle symptomatische Harnwegsinfektion
- bestehender oder vorheriger Brustkrebs oder Verdacht darauf

- undiagnostizierte Blutungen im Genitalbereich
- aktuelle venöse thromboembolische Erkrankung

Stratifizierung nach Alter, Trockenheit, Schmerzen/Brennen, Dyspareunie, Juckreiz, vaginalem Maturations-Index, vaginalem pH-Wert, MBS (most bothersome symptom).

Vor der Behandlung wurde das schwerste subjektive Symptom der Vaginalatrophie (Trockenheit, Schmerz/Brandgefühl, Juckreiz, Ausfluss oder Dyspareunie) bestimmt und als das am meisten störende Symptom (MBS (most bothersome symptom)) definiert.

Es wurde ein Test auf Überlegenheit mit einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ verwendet.

Intervention:

Initial 1 Ovulum täglich über einen Zeitraum von 20 Tagen, danach 2-mal wöchentlich 1 Ovulum für weitere 9 Wochen.

Primärer Endpunkt:

- Erhöhung des vaginalen Maturations-Index (VMI) (Der VMI beschreibt das relative Verhältnis von Parabasal- und Intermediärzellen zu den superfiziellen Zellen des Vaginalepithels.)
- Senkung des vaginalen pH-Wertes
- Abnahme der Intensität des am meisten störenden Symptoms (MBS) der vaginalen Atrophie.

Resultate:

Table 2
Changes from screening after 12 weeks of treatment (observed values).

	0.2 mg estriol mean \pm SD (median) (min.; max.)	Placebo mean \pm SD (median) (min.; max.)	p-value ^a
VMI, %	N= 128 46.3 \pm 17.0 (48.5) (-24.0; 85.0)	N= 131 23.9 \pm 21.5 (24.0) (-31.0; 93.0)	<0.001
Vaginal pH	N= 129 -1.6 \pm 0.8 (-1.7) (-3.0; 1.2)	N= 132 -0.6 \pm 0.8 (-0.3) (-3.0; 1.2)	<0.001
MBS, VAS	N= 130 -52.2 \pm 23.7 (-55.0) (-100.0; 9.0)	N= 130 -31.8 \pm 26.3 (-27.0) (-94.0; 4.0)	<0.001
	0.03 mg estriol mean \pm SD (median) (min.; max.)	Placebo mean \pm SD (median) (min.; max.)	p-value ^a
VMI, %	N= 133 38.4 \pm 19.4 (43.8) (-28.8; 80.0)	N= 131 23.9 \pm 21.5 (24.0) (-31.0; 93.0)	<0.001
Vaginal pH	N= 135 -1.4 \pm 0.9 (-1.5) (-3.0; 0.9)	N= 132 -0.6 \pm 0.8 (-0.3) (-3.0; 1.2)	<0.001
MBS, VAS	N= 135 -47.1 \pm 23.4 (-50.0) (-90.0; 2.0)	N= 130 -31.8 \pm 26.3 (-27.0) (-94.0; 4.0)	<0.001

MBS, most bothersome symptom; VAS, visual analogue scale; VMI, vaginal maturation index.

^a p-value for comparison verum versus placebo by Wilcoxon-Mann-Whitney U test.

Sekundäre Endpunkte:

- Verlauf VMI

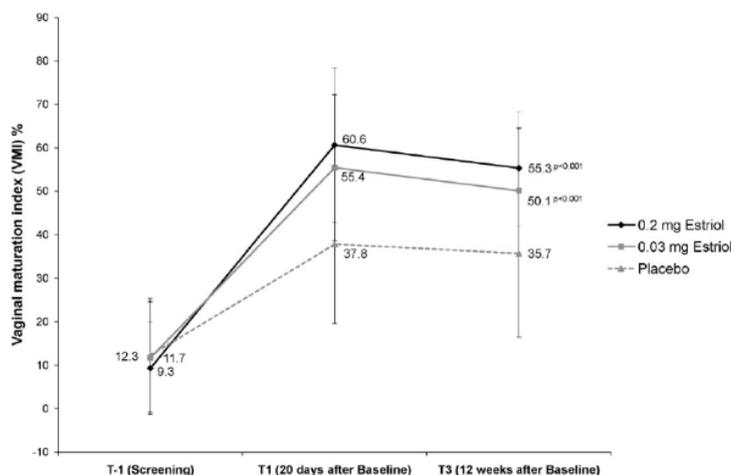


Fig. 2. Improvement in vaginal maturation index. P-values (Wilcoxon-Mann-Whitney U test) are given for the comparison of verum and placebo.

- Verlauf vaginaler pH-Wert

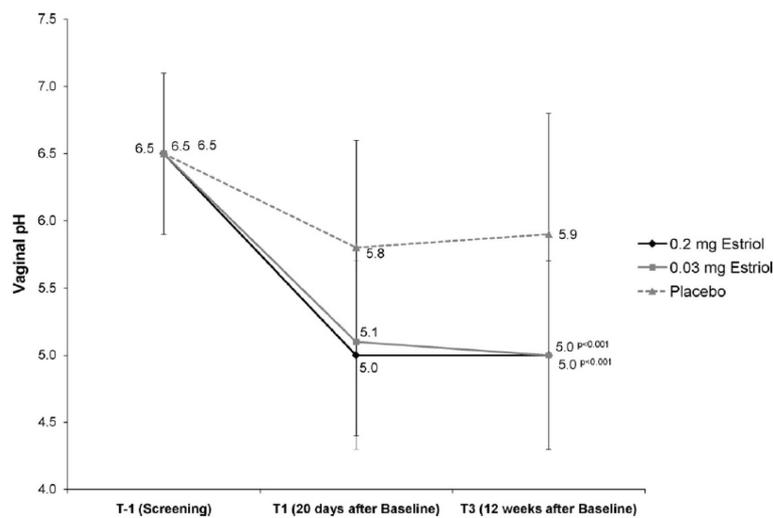


Fig. 3. Decrease of vaginal pH. P-values (Wilcoxon-Mann-Whitney U test) are given for the comparison of verum and placebo.

- Verlauf MBS

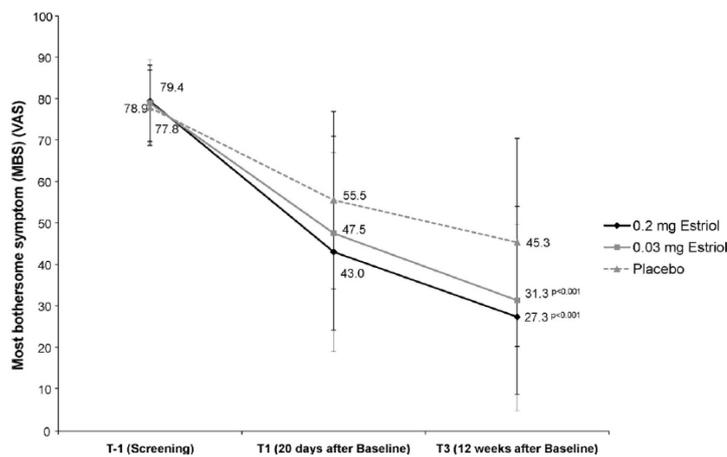


Fig. 4. Improvement in severity of most bothersome symptom. P-values (Wilcoxon-Mann-Whitney U test) are given for the comparison of verum and placebo.

- Ärztliche Beurteilung der Wirksamkeit

Bei 85,4% der Probanden in der 0,2 mg Estriolgruppe, bei 80,0% der Probanden in der 0,03 mg Estriolgruppe und bei 44,7% der Probanden in der Placebogruppe wurde die Wirksamkeit der Studienbehandlung nach 12 Wochen Behandlung als sehr gut oder gut bewertet.

Bei 0,8% der Probanden in der 0,2 mg Estriolgruppe, bei 3,7% der Probanden in der 0,03 mg Estriolgruppe und bei 28,8% der Probanden in der Placebogruppe wurde eine "schlechte" Bewertung abgegeben.

- Ansprechrate (gleichzeitiges Erfüllen der Kriterien von VMI \geq 55%, vaginaler pH-Wert \leq 5 und MBS \leq 35)

Die Ansprechraten lagen bei 27,0% für 0,2 mg Estriol, 13,7% für 0,03 mg Estriol und 2,1% für Placebo nach 20 Tagen Behandlung und 33,1% für 0,2 mg Estriol, 18,5% für 0,03 mg Estriol und 3,4% für Placebo nach 12 Wochen Behandlung (p < 0,001 für den Vergleich von 0,2 mg Estriol oder 0,03 mg Estriol gegenüber Placebo zu beiden Zeitpunkten).

- Die Sicherheit wurde anhand der Häufigkeit von Nebenwirkungen, der sonographischen Bewertung der Endometriumdicke und der gynäkologischen Untersuchung bewertet.

Klare Hinweise auf Veränderungen unter Behandlung wurden weder für die mittels Ultraschall bewertete Endometriumdicke noch in der gynäkologischen Untersuchung beobachtet.

Die Inzidenz der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (AE) lag bei 23,9% in der 0,2 mg Estriol-Gruppe, 21,8% in der 0,03 mg Estriol-Gruppe und 25,9% in der Placebogruppe.

Die häufigsten AEs waren vulvovaginales Brennen (7,1%), Applikationsstellenschmerzen (2,8%) und vulvovaginaler Juckreiz (2,1%), die in allen Behandlungsgruppen mit ähnlichen Raten auftraten.

Schwere AEs (SAE) waren insgesamt selten (4,6%) und der häufigste schwere AE (1,1%) war vulvovaginal brennendes Gefühl, das ausschliesslich in der Placebogruppe gemeldet wurde.

Es wurden SAE festgestellt, welche als Ursache allerdings nicht die Studienmedikation hatten.

AEs, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, wurden bei 5,7% der Probanden in der Gesamtgruppe ohne relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berichtet. Am häufigsten war ein vulvovaginales Brennen (2,1% der Probanden in der gesamten Gruppe).

Studie 2

Buhling KJ et al. Systemic bioavailability of estriol following single and repeated vaginal administration of 0.03 mg estriol containing pessaries. *Arzneimittelforschung*. 2012 Aug;62(8):378-83

Monozentrische, offene, einarmige Studie mit dem Ziel der Bestimmung des Ausmasses der systemischen Estriol Exposition bei einmaliger (Tag 1) und mehrmaliger (über 21 Tage) intravaginaler Anwendung von 0.03 mg Estriol Ovula.

Patientenzahl: 19

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Postmenopausaler Status
- bestätigte vaginale Atrophie

Intervention: 0.03 mg Estriol (OeKolp Ovula), 1 Ovulum täglich über einen Zeitraum von 21 Tagen.

Wichtigste Endpunkte:

$C_{av,bas}$ (average concentration at baseline): <LLOQ

$C_{av,sd}$ (average concentration after single dose): 5.0 pg/ml

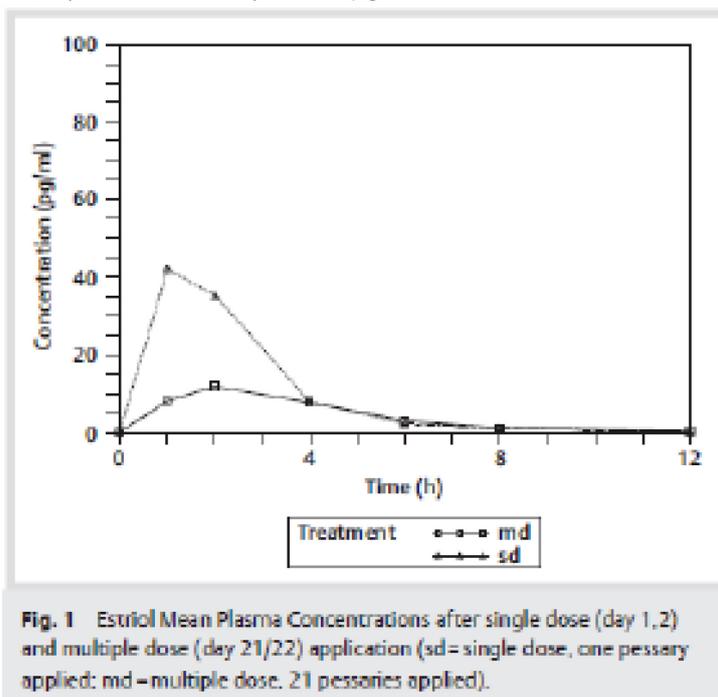
$C_{av,ss}$ (average concentration steady state nach 21 Dosen): 2.2 pg/ml

$AUC_{T,sd}$: 119.84 h*pg/ml

$C_{max,sd}$: (maximum concentration after single dose) : 45.15 pg/ml

$AUC_{T,ss}$: 52.08 h*pg/ml

$C_{max,ss}$ (nach 21 Dosen): 12.72 pg/ml



Neun (47%) der 19 Studienteilnehmerinnen berichteten total 19 AEs. Die häufigsten AEs waren Kopfschmerzen (5 AEs in 5 (26%) von 19 Studienteilnehmerinne) und vaginaler Ausfluss (3 AEs in 3 (16%)

von 19 Studienteilnehmerinnen). Alle anderen AEs wurden nur einmal berichtet. Für 4 AEs (21%) wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet (3 Fälle von vaginalem Ausfluss und ein Fall von geschwollener Vagina). Für 15 AEs wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet. Alle AEs waren vollständig reversibel.

Die mehrfache Anwendung von 0.03 mg Estriol wurde gut vertragen und es traten keine schwerwiegenden AEs auf. Kein AE führte zu einem Drop Out aus der Studie. Alle AEs waren von milder Intensität und es gab keine Sicherheitsbedenken für die Anwendung von 0.03 mg Estriol Ovula über 21 Tage.

Sicherheit/Verträglichkeit

Eine generelle Aussage zur Nebenwirkungsrate machen zu können ist schwierig, hatten doch die Patientinnen unter Placebo in der Studie 1 am meisten Nebenwirkungen berichtet. Einige Nebenwirkungen wie Brennen und Juckreiz sind gleichzeitig auch Symptome der vaginalen Dysplasie.

Medizinische Leitlinien

gynécologie suisse SGGG: Expertenbrief No 42 Aktuelle Empfehlungen zur Menopausalen Hormon-Therapie (MHT) vom 28. August 2015

„Für Frauen mit symptomatischer vaginaler Atrophie (Trockenheit, Juckreiz, Fluor, Dyspareunie, vaginale Infektionen) ist die vaginale niedrig dosierte Estrogentherapie der systemische MHT überlegen und daher vorzuziehen.“ Evidenzlevel Ib (Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung)

„Bei vaginaler (ultra-)niedrig dosierter Estrogentherapie ist kein Gestagen zur Endometriumprotektion erforderlich.“

AWMF: S3-Leitlinie Stand: 2018

Peri- und Postmenopause –Diagnostik und Interventionen

«Frauen mit symptomatischer urogenitaler Atrophie soll die Anwendung von Befeuchtungs-, Gleitmitteln alleine oder zusammen mit einer vaginalen ET angeboten werden. Die Therapie kann so lange wie erforderlich angewendet werden. Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1a»

«Wenn eine vaginale ET eingesetzt wird, sind östriolhaltige Präparate zu bevorzugen. Bei der vaginal-topischen Anwendung von Östradiol werden mit der Creme pro Gramm 0,1 mg zugeführt, die zu relevanten systemisch wirksamen Östradiolspiegeln führen können. Diese hohen Dosierungen sind zu vermeiden. »

«Die vaginale ET kann zu einem Anstieg der systemisch wirksamen Östrogenspiegel führen (siehe 8.1.4). Es ist nicht bekannt, ob dies zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führt. Bereits eine ultra niedrig dosierte vaginale ET (0,03 mg Östradiol 2 – 3-mal pro Woche) führt zu guten Therapieresultaten. »

«Die empfohlenen Tagesdosierungen der verfügbaren topischen Östriolpräparate variieren in einem weiten Bereich zwischen 0,02 und 0,5mg Estriol. »

NICE: NICE-Guideline Menopause Published: 12 November 2015

“Urogenital atrophy

1.4.9 Offer vaginal oestrogen to women with urogenital atrophy (including those on systemic HRT) and continue treatment for as long as needed to relieve symptoms.

1.4.10 Consider vaginal oestrogen for women with urogenital atrophy in whom systemic HRT is contraindicated, after seeking advice from a healthcare professional with expertise in menopause.

1.4.11 If vaginal oestrogen does not relieve symptoms of urogenital atrophy, consider increasing the dose after seeking advice from a healthcare professional with expertise in menopause.

1.4.12 Explain to women with urogenital atrophy that:

- Symptoms often come back when treatment is stopped
- Adverse effects from vaginal oestrogen are very rare
- they should report unscheduled vaginal bleeding to their GP.”

North American Menopause Society: The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

“Low-dose vaginal estrogen preparations are effective and generally safe treatments for VVA and include creams, tablets, and rings containing estradiol or CEE, available at doses that result in minimal systemic absorption.”

“The genitourinary syndrome of menopause/Vulvovaginal atrophy: When isolated genitourinary symptoms caused by menopause are present, low-dose vaginal ET is recommended over systemic ET as first-line medical therapy. (Level I)”

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es wird von einer vergleichbaren Wirksamkeit von KADEFEMIN ESTRIOLOL zur Wirksamkeit des ebenfalls sehr niedrig dosierten Estriol Präparates BLISSEL Vaginalgel (Estriolum 0.05 mg/g) ausgegangen. Es liegen allerdings keine Head-to-Head-Daten mit anderen zugelassenen Präparaten vor.

Die Verbesserung des VMI in der Studie für die Neuaufnahme von BLISSEL liegt im Bereich der Verbesserung erzielt mit der 0.2 mg Dosierung der hier vorliegenden Studie, die Verbesserung des pH-Wertes liegt im Bereich der Verbesserung erzielt mit der 0.03 mg Dosierung KADEFEMIN ESTRIOLOL.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Für die 0.03 mg Dosierung von KADEFEMIN ESTRIOLOL konnte ein Therapieansprechen gezeigt werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Initialbehandlung: 1 Ovulum täglich während der ersten 3 Wochen.

Erhaltungstherapie: 2-mal wöchentlich 1 Ovulum.

Dosisstärke: 0.03 mg Estriol pro Ovulum

Packungsgrösse: 20 Ovula

Die Packungsgrösse ist sowohl für die Initialtherapie als auch für die Erhaltungstherapie bei einer Dosierung von 2-mal wöchentlich 1 Ovulum zweckmässig.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

Nur in einzelnen Ländern zugelassen. Dezentralisiertes Verfahren mit DE als Referenzmitgliedstaat. Zugelassen neben DE in DK, FI, HU, NO, PL und SE.

BfArM: Public Assessment Report DE/H/3422/01/DC; Decentralised Procedure; OeKop Ovula; Publication 18.01.2018:

“The efficacy of OeKop Ovula containing 0.03 mg estriol per pessary in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women was shown in a double-blind placebo-controlled multicenter phase III study. Statistically significant as well as clinically relevant superiority vs. placebo was shown regarding signs such as vaginal maturation index and vaginal pH as well as regarding subjective symptoms such as vaginal dryness.

With regard to safety, mainly local reaction such as vaginal burning sensation and pruritus were observed. As for higher dosed estriol-containing products for intravaginal administration, concomitant administration of a progestogen is not required. From the available post-marketing data, no new safety signals were detected.”

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG, GB-A oder TLV: keine Bewertung.

Medizinischer Bedarf

KADEFEMIN ESTRIOLOL ist das am niedrigsten dosierte in der Schweiz zugelassene vaginale Estriol Präparat, weshalb der medizinische Bedarf gegeben ist. Das weitere sehr niedrig dosierte vaginale Estriol Präparat BLISSEL ist in Form eines Vaginalgels zugelassen. KADEFEMIN ESTRIOLOL wird in Form von Ovula angeboten.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

KADEFEMIN ESTRIOLOL wird als wirksam und sicher eingeschätzt. Der medizinische Bedarf in der Schweiz wird als gegeben erachtet, da KADEFEMIN ESTRIOLOL eine andere Arzneiform aufweist als das

bisher zugelassene sehr niedrig dosierte Estriol-Präparat. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- mit folgender Auflage:
(20891) KADEFEMIN ESTRIOL muss per 01. November 2019 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.
- aufgrund des folgenden TQV (Erhaltungstherapie) für KADEFEMIN ESTRIOL Ovula 0.03 mg, 20 Stk.:

Präparat	Wirkstoffe	gal. Form	Dosis [mg]	Packungsgrösse [Stk./g]	FAP [Fr.]	Therapiedosis [mg] pro 365 Tage	JTK [Fr.]
Kadefemin Estriol	Estriolum	Ovulum	0.03	20		3.13	
Estring	Estradiolum hemihydricum	Vag Ring	2	1	33.50	8	134.00
Vagifem	Estradiolum	Vag Tabl	0.01	24	25.39	1.04	110.33
Blissel	Estriolum	Vag Gel	0.05	10	12.20	5.21	127.23
						TQV-Niveau [Fr.]	123.85
						TQV-Preis pro OP [Fr.]	23.75

- ohne Innovationszuschlag
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 01. Oktober 2019 mit Preisen aus D, FI, S
Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.13/Euro; Fr. 0.1087/SEK.
Aus dem APV resultiert folgender durchschnittlicher Preis:

	APV (FAP)
Ovula 0.03 mg, 20 Stk.	Fr. 4.59

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Ovula 0.03 mg, 20 Stk.	Fr. 14.17	Fr. 28.55