

IQWiG-Berichte – Nr. 414

**Ospemifen
(vulvovaginale Atrophie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-21
Version: 1.0
Stand: 27.07.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ospemifen (vulvovaginale Atrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.04.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-21

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Achim Wöckel, Universitätsklinikum, Würzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Simone Johner
- Katharina Biester
- Wolfram Groß
- Thomas Kaiser
- Marco Knellingen
- Miriam Luhn
- Christoph Schürmann
- Min Zhou

Schlagwörter: Ospemifen, Vaginalkrankheiten, Nutzenbewertung

Keywords: Ospemifene, Vaginal Diseases, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Informationsbeschaffung.....	7
2.3.2 Studienpool des pU für den direkten Vergleich	7
2.3.3 Bewertung der vom pU vorlegten Studien	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	12
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	13
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	13
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	14
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	14
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	15
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	15
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	16
2.7.2.3.2 Studienpool	17
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	18
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	18
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	18
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	18

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	18
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	18
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	19
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	19
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	19
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	20
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	20
3	Kosten der Therapie	21
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	21
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	21
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	25
3.2.1	Behandlungsdauer	25
3.2.2	Verbrauch	26
3.2.3	Kosten.....	26
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	26
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile	27
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	27
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	28
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	28
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
5	Literatur	32

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien..... 35
**Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige
sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen) 38**

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ospemifen.....	3
Tabelle 3: Ospemifen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ospemifen.....	6
Tabelle 5: Ospemifen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 6: Ospemifen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	29
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICH	International Conference on Harmonisation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MBS	Most bothersome Symptom (am meisten belastendes Symptom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
VVA	vulvovaginale Atrophie

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ospemifen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.04.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ospemifen gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.04.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ospemifen

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	BSC^b oder eine systemische Hormontherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen / Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen])

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU gibt zunächst an, der Festlegung des G-BA zu folgen und Best supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie zu wählen. Anders als der G-BA konkretisiert der pU dann aber, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet als BSC nur nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien verblieben. Diese Einschränkung von BSC, die beispielsweise mögliche hormonelle nicht-vaginale Behandlungen nicht berücksichtigt, ist nicht sachgerecht. Für die vorliegende Bewertung wurde daher die Festlegung des G-BA herangezogen.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen werden.

Ergebnisse

Der pU hat für die vorliegende Fragestellung 3 RCT identifiziert: die Studie 15-50310 (kurz: 310), die Studie 15-50718 (kurz: 718) und die Studie 15-50821 (kurz: 821). Zur Studie 310 liegen 2 Verlängerungsstudien vor: die kontrollierte Studie 15-50310x (kurz: 310x) und die einarmige Studie 15-50312 (kurz: 312), die jedoch beide irrelevant sind.

Keine der vom pU vorgelegten Studien ist geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ospemifen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten:

Zielpopulation von Ospemifen in den vorgelegten Studien nicht eingeschlossen

Ospemifen ist zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt. Die fehlende Eignung für eine lokale vaginale Estrogentherapie kann operationalisiert werden als das Vorliegen spezifischer Gegenanzeigen gegen eine solche Therapie (Frauen mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte) sowie Frauen, die eine vorhergehende lokale vaginale Hormontherapie wegen einer Nebenwirkung abgebrochen haben. In die 3 RCT 310, 718 und 821 wurden solche Frauen jedoch nicht gezielt eingeschlossen und machen nur einen geringen Anteil der Studienpopulationen aus. Bei der Studie 718 waren zudem die mittelschweren bis schweren Symptome der VVA kein Einschlusskriterium.

Studiendauer zu kurz

Die Studien 310 und 821 sind – neben den vorhergehend benannten Gründen – auch aufgrund der kurzen Studiendauer von je nur 12 Wochen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen geeignet.

Umsetzung von BSC-Therapie nicht sichergestellt

In den Studien 310 und 821 war in jeweils beiden Behandlungsarmen (Ospemifen und Placebo) zusätzlich ausschließlich die Verwendung eines in der Studie vorgegebenen Gleitmittels nach Bedarf erlaubt. Die Anwendung von anderen nicht hormonellen Behandlungen, wie z. B. lokalen vaginalen Feuchtigkeitscremes war nicht erlaubt. Überdies war es erforderlich, dass auch eine zuvor bestehende systemische hormonelle Therapie abgesetzt werden musste, selbst wenn diese zuvor zur Symptomlinderung individuell erforderlich war. In keiner der 3 Studien wurde daher eine BSC-Therapie sichergestellt.

Zusammenfassung

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen bei postmenopausalen Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ospemifen.

Tabelle 3: Ospemifen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	BSC^b oder eine systemische Hormontherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen / Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen])	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ospemifen

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	BSC^b oder eine systemische Hormontherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen / Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen])
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU gibt zunächst an, der Festlegung des G-BA zu folgen und Best supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie zu wählen. Anders als der G-BA konkretisiert der pU dann aber, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet als BSC nur nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien verblieben (siehe Abschnitt 2.7.1). Diese Einschränkung von BSC ist nicht sachgerecht. Für die vorliegende Bewertung wird daher die Festlegung des G-BA herangezogen.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen werden. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Mindeststudiendauer festlegt.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ospemifen (Stand zum 04.02.2016)
- bibliografische Recherche zu Ospemifen (letzte Suche am 03.02.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ospemifen (letzte Suche am 05.02.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Ospemifen (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ospemifen (letzte Suche am 23.05.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.3.2 Studienpool des pU für den direkten Vergleich

Mit den genannten Schritten der Informationsbeschaffung identifiziert der pU 3 RCT für die vorliegende Fragestellung:

- Studie 15-50310 (im vorliegenden Bericht kurz als 310 bezeichnet) [3],
- Studie 15-50718 (kurz: 718) [4] und
- Studie 15-50821 (kurz: 821) [5,6].

Zur Studie 310 liegen 2 Verlängerungsstudien vor: die kontrollierte Studie 15-50310x (kurz: 310x) [7] und die einarmige Studie 15-50312 (kurz: 312) [8]. Beide Verlängerungsstudien sind jedoch für die Nutzenbewertung ungeeignet und werden daher nachfolgend nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Keine der vom pU vorgelegten Studien ist geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ospemifen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Zum einen wurden gar nicht diejenigen Patientinnen untersucht, für die Ospemifen zugelassen wurde: Bei allen 3 Studien ist nicht erkennbar, dass für die dort eingeschlossenen Patientinnen eine vaginale Estrogentherapie nicht infrage kam, bei Studie 718 waren zudem mittelschwere bis schwere Symptome kein Einschlusskriterium. Zum anderen ist die Umsetzung der BSC-Therapie in den Vergleichsarmen der Studien nicht sichergestellt. Darüber hinaus hatten 2 der 3 Studien eine zu geringe Beobachtungsdauer.

Die 3 vom pU eingeschlossenen Studien und die genannten Gründe für deren Irrelevanz werden nachfolgend im Detail beschrieben.

2.3.3 Bewertung der vom pU vorlegten Studien

Die Studiencharakteristika der 3 vom pU vorgelegten Studien sind in Anhang A tabellarisch dargestellt.

In die 3 RCT 310, 718 und 821 wurden postmenopausale Frauen im Alter von 40 bis 80 Jahren mit VVA eingeschlossen. In den Studien 310 und 821 mussten die Frauen mindestens ein mittelschweres bis schweres Symptom der VVA berichten, dabei mussten in der Studie 821 vaginale Trockenheit oder Dyspareunie als am meisten belastendes Symptom (Most bothersome Symptom [MBS]) berichtet werden. In die Studie 718 wurden hingegen ausschließlich Frauen mit intaktem Uterus eingeschlossen, ohne dass die Symptomatik ein Kriterium für den Studieneinschluss war.

In jeder der 3 RCT wurde Ospemifen 60 mg (und 30 mg in der Studie 310) mit Placebo verglichen. Zugelassen ist Ospemifen in der Dosierung von 60 mg, sodass nur dieser Studienarm nachfolgend betrachtet wird. In den Studien 310 und 821 durfte in beiden Behandlungsgruppen zusätzlich ein in der Studie vorgegebenes vaginales nicht hormonelles Gleitmittel nach Bedarf eingesetzt werden. In der Studie 718 durften erst ab Woche 12 vaginale nicht hormonelle Gleitmittel und Feuchtigkeitscremes frei angewendet werden (ohne Vorgabe eines bestimmten Mittels). Weitere als BSC zu wertende Behandlungen (hormonelle nicht-vaginale Behandlung oder nicht hormonelle Symptombehandlung) waren in den Studien nicht explizit vorgesehen.

Die 3 RCT schlossen jeweils 544 Frauen (Studie 310), 426 Frauen (Studie 718) und 919 Frauen (Studie 821) ein.

In den Studien 310 und 821 wurden die Frauen jeweils 12 Wochen behandelt, in der Studie 718 52 Wochen. Patientenrelevante Endpunkte waren in den Studien 310 und 821 Veränderung von Symptomen und Nebenwirkungen. In der Studie 718 wurden ausschließlich Nebenwirkungen erhoben.

Frauen aus der Studie 310 konnten in 2 Verlängerungsstudien weiter behandelt werden. Diese beiden Studien sind in Abschnitt 2.7.2.3.2 beschrieben. Sie werden nachfolgend nicht weiter betrachtet, weil schon die Ursprungsstudie 310 maßgeblich aufgrund der Population für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Operationalisierung der fehlenden Eignung für eine vaginale Estrogentherapie

Ospemifen ist zugelassen für die Behandlung der symptomatischen VVA bei Frauen, für die eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt. Die Fachinformation von Ospemifen konkretisiert die fehlende Eignung für eine vaginale Estrogentherapie nicht. Daher definiert der pU folgende Gründe, warum eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommen könne:

- 1) Kontraindikationen gegen lokale Estrogene, die keine Kontraindikationen für Ospemifen darstellen:
 - Vorgeschichte Mammakarzinom oder Endometriumkarzinom,
 - milde oder moderate Lebererkrankungen,
- 2) körperliche Einschränkungen, zum Beispiel aufgrund eines Schlaganfalls, welche eine lokale vaginale Estrogentherapie unmöglich machen,
- 3) lokale Estrogene haben Nebenwirkungen verursacht.

Ad 1: Grundsätzlich ist das Vorgehen des pU, eine Zielpopulation von Ospemifen über Kontraindikationen lokaler Estrogenen zu definieren, nachvollziehbar. Allerdings sind bis auf „Vorgeschichte Mammakarzinom“ die von ihm genannten Kriterien keine Kontraindikationen für alle zur Verfügung stehenden hormonellen Vaginaltherapeutika. Zwar stellt ein aktives Endometriumkarzinom oder der Verdacht auf ein solches (wie auch bei Ospemifen) eine Kontraindikation für hormonelle Vaginaltherapeutika dar, nicht jedoch ein Endometriumkarzinom in der Vorgeschichte [9-11]. Auch milde oder moderate Lebererkrankungen stellen beispielsweise für Estriol keine Kontraindikation dar [9].

Ad 2: Als weitere mögliche Zielpopulation für die Behandlung mit Ospemifen nennt der pU Frauen mit körperlichen Einschränkungen, welche eine lokale Estrogentherapie unmöglich machen. Bis auf „z. B. Schlaganfall“ konkretisiert der pU die Einschränkungen nicht näher, sodass unklar bleibt, welche Einschränkungen der pU genau meint. Es ist nicht sachgerecht, bei Patientinnen nach einem Schlaganfall grundsätzlich von einer derart ausgeprägten körperlichen Einschränkung auszugehen, dass eine vaginale hormonelle Therapie nicht mehr möglich wäre. Gerade für Patientinnen mit Schlaganfall enthält überdies die Fachinformation von Ospemifen einen besonderen Warnhinweis zu einem möglicherweise erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse, der bei der Verordnung von Ospemifen berücksichtigt werden sollte [11], sodass fraglich ist, ob diese Patienten in größerem Umfang für eine Ospemifentherapie infrage kommen. Da in den Studien des pU zudem nicht hormonelle vaginale Gleitmittel oder Feuchtigkeitscremes in der Vergleichsgruppe eingesetzt wurden, wurden per definitionem Patientinnen mit bezogen auf die lokale Anwendung relevanter körperlicher Einschränkung ausgeschlossen. Das Kriterium „körperliche Einschränkung“ wird daher nicht weiter betrachtet.

Ad 3: Nicht jede Nebenwirkung führt per se dazu, dass eine spezifische Arzneimitteltherapie ungeeignet ist. Dies hängt von der Nebenwirkung und dem Therapienutzen ab. Wenn die konkreten Nebenwirkungen individuell stark belastend sind oder durch diese das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist und daher ein Therapieabbruch aufgrund einer Nebenwirkung erfolgt, kann dies als fehlende Eignung für eine Therapie angesehen werden.

Zusammenfassend sind die vom pU genannten Gründe nur teilweise zur Charakterisierung des Kriteriums „fehlende Eignung für eine lokale Estrogentherapie“ geeignet. Es verbleiben

die Kriterien „Vorgeschichte Mammakarzinom“ und „Therapieabbruch wegen einer Nebenwirkung bei vorhergehender vaginaler Hormontherapie“.

Abgleich der Populationen in den vom pU vorgelegten Studien mit der Zielpopulation von Ospemifen

Frauen mit Mammakarzinom in der Vorgeschichte

In den vorgelegten Studien wurden Frauen mit einem Tumor in der Vergangenheit (in den letzten 10 Jahren) grundsätzlich ausgeschlossen. Dies gilt auch für Patientinnen mit Mammakarzinom in diesem Zeitraum. Der pU macht keine Angaben dazu, ob Frauen in die Studien eingeschlossen wurden, die im Zeitraum > 10 Jahre einen Tumor hatten und ob das von Bedeutung wäre. Aus den Studienunterlagen zu den Studien 718 und 821 geht hervor, dass nur bei jeweils weniger als 1,5 % der Frauen ein Brustkrebs bekannt war. Für die Studie 310 lagen keine entsprechenden Informationen vor.

Frauen, die eine vorhergehende Therapie mit lokalen vaginalen Estrogenen wegen Nebenwirkungen abgebrochen haben

In keiner der 3 Studien war der Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen einer vorgehenden vaginalen Hormontherapie ein Einschlusskriterium. Je nach Studie erhielten zwischen ca. 20 % und ca. 40 % der Patientinnen zum Studieneinschluss eine vaginale Hormontherapie, die vor der Behandlungsphase aus Gründen des Studiendesigns, nicht jedoch wegen Nebenwirkungen beendet wurde. Ca. 60 % bis 80 % hatten bei Studienbeginn gar keine vaginale Hormontherapie erhalten, über eine etwaige vaginale Hormontherapie in der Vergangenheit (> 6 Monate vor Studienbeginn) lagen keine Informationen vor.

Insgesamt gibt es kein Anzeichen dafür, dass ein relevanter Anteil der in die Studien des pU eingeschlossenen Patientinnen das Kriterium „Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen einer vorhergehenden Therapie mit lokalen vaginalen Estrogenen“ erfüllt.

Studie 718: Mittelschwere bis schwere Symptomatik kein Einschlusskriterium

Eine der Voraussetzungen für eine zulassungskonforme Anwendung von Ospemifen ist eine mittelschwere bis schwere Symptomatik der VVA.

In die Studie 718 wurden postmenopausale Frauen mit VVA eingeschlossen. Die VVA war dabei allein über die folgenden Kriterien definiert:

- ≤ 5 % Superficialzellen, welche durch den Reifungsindex beim Scheidenabstrich bestätigt wurden und
- vaginaler pH-Wert $> 5,0$.

Eine Symptomatik, insbesondere eine mittelschwere bis schwere Symptomatik, war hingegen kein explizites Einschlusskriterium. Der pU adressiert dies in seinem Dossier nicht. Es gibt somit keinen Nachweis, dass ein relevanter Teil der Population der Studie 718 hinsichtlich der Symptomatik relevant für die vorliegende Fragestellung wäre.

Studien 310 und 821: Studiendauer zu kurz

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet (siehe auch 2.7.2.1). Somit sind die Studien 310 und 821 – neben den vorhergehend benannten Gründen – auch aufgrund der kurzen Studiendauer von je nur 12 Wochen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen geeignet.

Anmerkungen zur Umsetzung von BSC in den Studien des pU

In den Studien 310 und 821 war in jeweils beiden Behandlungsarmen (Ospemifen und Placebo) zusätzlich ausschließlich die Verwendung eines in der Studie vorgegebenen Gleitmittels nach Bedarf erlaubt. Die Anwendung von anderen nicht hormonellen Behandlungen, wie z. B. lokalen vaginalen Feuchtigkeitscremes war nicht erlaubt. Der pU bezeichnet dies als BSC. Aus dem Dossier geht nicht hervor, ob Gleitmittel in den beiden oben genannten Studien jeweils für alle Frauen die patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung war. Der pU beschreibt an anderer Stelle des Dossiers explizit, dass Gleitmittel ausschließlich bei Symptomen Linderung schaffen sollen, die im Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr stehen. Explizit untersagte Befeuchtungsmittel (in den Studien 310 und 812 für den gesamten Studienzeitraum, für Studie 718 bis Woche 12) werden hingegen zur Linderung von beispielsweise Juckreiz eingesetzt, ein Symptom, das der pU in den Studien 310 und 821 als Endpunkt auswertet. Überdies war es erforderlich, dass auch eine zuvor bestehende systemische hormonelle Therapie abgesetzt werden musste, selbst wenn diese zuvor zur Symptomlinderung erforderlich war, was ebenfalls der Definition von BSC widerspricht („bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität“).

In keiner der 3 Studien wurde daher eine BSC-Therapie sichergestellt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen bei postmenopausalen Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Ospemifen ist damit nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ospemifen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	BSC^b oder eine systemische Hormontherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen / Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen])	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf der Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ospemifen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU wählt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Als BSC sei die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel hat.

Mit der Wahl von BSC folgt der pU zunächst dem G-BA, der als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC oder eine systemische Hormontherapie festgelegt hat. Als systemische Hormontherapie ist dabei für Frauen mit intaktem Uterus eine Kombination aus Estrogen und Gestagen heranzuziehen, für Frauen ohne Uterus nur Estrogen.

Anders als der G-BA konkretisiert der pU, dass im Anwendungsgebiet von Ospemifen als BSC nur nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien verblieben, da für die Zielpopulation von Ospemifen eine lokale Hormontherapie ausgeschlossen sei.

Es bleibt unklar, ob der pU unter Lubrikanzien ausschließlich Gleitmittel versteht oder auch andere nicht hormonelle Feuchtigkeitscremes. In der Beschreibung der Therapieoptionen in Modul 3 A unterscheidet der pU bei Lubrikanzien zwischen den länger wirksamen Befeuchtungsmitteln und den kürzer wirksamen Gleitgelen und Cremes. Zur Beschreibung der von ihm vorgelegten Studien zur Nutzenbewertung verwendet der pU den Begriff Lubrikanzien synonym für Gleitmittel. Entsprechend seiner Ausführungen in Modul 3 A sei Ziel der Befeuchtungsmittel die konstante Befeuchtung der vaginalen Schleimhaut wodurch u. a. eine Linderung von VVA-assoziiertem Juckreiz und Dyspareunie erzielt werden könne. Gleitmittel und Cremes fänden ausschließlich Anwendung im Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr und linderten entsprechend auch nur Symptome, die hierbei auftreten können (Dyspareunie und Blutungen nach dem Geschlechtsverkehr). Zudem äußert sich der pU nicht dazu, ob es weitere nicht hormonelle Optionen zur Linderung von Symptomen oder Verbesserung der Lebensqualität gibt, obwohl er an anderer Stelle in Modul 4 A auch das Symptom „schwieriges oder schmerzhaftes Wasserlassen“ nennt.

Ebenso äußert er sich nicht zur systemischen hormonellen Behandlung von Symptomen. Für die Nutzenbewertung ist es zwar sachgerecht, BSC (und nicht die systemische Hormonbehandlung) als eine der beiden vom G-BA genannten Optionen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu wählen. Das bedeutet aber nicht, dass eine systemische hormonelle Therapie als Teil von BSC grundsätzlich auszuschließen wäre. Im Gegenteil wäre unter dem Wortlaut von BSC („bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität“) eine solche Therapie als individuelle Therapieoption vorzusehen.

Grundsätzlich muss patientenindividuell geprüft werden, welche Behandlung die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität darstellt. Da der pU, aus anderen Gründen als der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, keine relevante Studie zur Nutzenbewertung vorlegt (siehe Abschnitt 2.3), sind die Angaben, wie der pU BSC definiert, zwar inhaltlich nicht sachgerecht, aber für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU war es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ospemifen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt, darzustellen. Die Nutzenbewertung sollte auf Basis von RCT im Vergleich zu BSC unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Morbidität und Nebenwirkungen erfolgen.

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf die folgenden Punkte gefolgt:

Population

Im Gegensatz zur Formulierung der Fragestellung berücksichtigt der pU bei seinen Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung nicht mehr, dass für die Patientinnen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt. Dieser Zusatz ist für die Studiaauswahl relevant, weil es die Zielpopulation von Ospemifen charakterisiert. Aufgrund des Verzichts auf dieses notwendige Kriterium selektiert der pU in seinem Dossier irrelevante Studien (siehe Abschnitt 2.3).

Vergleichstherapie

Der pU definiert die von ihm gewählte Vergleichstherapie (BSC) nicht als ein Einschlusskriterium. Es bleibt unklar, aus welchen Gründen.

Da der pU keine relevanten Studien vorgelegt hat, bleibt dies für die Studiaauswahl ohne Konsequenz.

Endpunkte

Der pU beschreibt Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da keine verwertbaren Daten für die Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird auf eine entsprechende Kommentierung verzichtet.

Studiendesign

Der pU gibt an, RCT oder Meta-Analysen von RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT oder „Safety Extension“ Studien einzuschließen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich RCT relevant. Die Relevanz und Aussagekraft anderer Evidenz ist jeweils zu prüfen.

Studiendauer

Der pU hat keine Mindeststudiendauer für die Studienauswahl definiert.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Bei der VVA handelt es sich um eine „mehr oder minder chronische Indikation“ [12], bei der davon auszugehen ist, dass eine dauerhafte Behandlung der Symptome erforderlich ist. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Therapien der VVA wird daher unter Berücksichtigung der International Conference on Harmonisation (ICH) E1-Leitlinie zur Erhebung der klinischen Sicherheit von Arzneimitteln zur Langzeitbehandlung nicht lebensbedrohlicher Erkrankungen [13] eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Das vom pU dargestellte Flussdiagramm (Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.1.2) gibt nicht plausible Trefferzahlen für die Sichtung auf Titel / Abstract-Ebene an. Die Summe der gesichteten Referenzen (n = 53) ist geringer als das alleinige Suchergebnis in Embase (n = 72; Anhang 4-A1, Embase-Suchstrategie, Zeile 21). Eine Überprüfung der übermittelten RIS-Dateien bestätigte, dass deutlich mehr Referenzen in das Titel / Abstract-Screening hätten einbezogen werden müssen als die angegebenen 53 Referenzen.

Die Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE wies zudem einen Verknüpfungsfehler auf. Demnach blieb der Indikationsblock im Suchergebnis unberücksichtigt und lediglich eine Zeile für den Studienfilter wurde in die Zeilenverknüpfung einbezogen (Anhang 4-A1, MEDLINE-Suchstrategie, Zeile 20). Die Gesamttrefferzahl erscheint realistisch. Dies ist ein Hinweis darauf, dass nicht die Originalstrategie zur Dokumentation verwendet wurde, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevanten RCT.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU besteht aus den 3 RCT 310 (mit den beiden Verlängerungsstudien 310x und 312), 718 und 821 (zur Beschreibung der Studien 310, 718 und 821 siehe Abschnitt 2.3). Die beiden Verlängerungsstudien 310x und 312 sind für die Nutzenbewertung ungeeignet. Dies wird nachfolgend im Detail begründet.

Frauen, die die RCT 310 nicht vorzeitig abgebrochen hatten, war es freigestellt an einer der beiden Verlängerungsstudien teilzunehmen. Abhängig von ihrem Uterusstatus konnten sie an der Studie 310x teilnehmen (Frauen mit einem intakten Uterus) oder an der Studie 312 (Frauen ohne Uterus). In keiner der beiden Verlängerungsstudien waren Gleitmittel erlaubt. In beiden Studien wurden ausschließlich Nebenwirkungen erhoben.

In der Studie 310x wurden die Behandlungsarme aus der Studie 310 für weitere 40 Wochen fortgeführt, sodass die Frauen gemäß ihrer Randomisierung in der Ursprungsstudie 310 weiterbehandelt wurden. Eine erneute Randomisierung erfolgte nicht. Von insgesamt 250 Frauen mit intaktem Uterus aus der Studie 310 nahmen nur 118 Frauen (ca. 47 %) an der Studie 310x teil (bezogen auf die Behandlungsarme Ospemifen 60 mg und Placebo). Wie viele der Frauen, die nicht teilnahmen, bereits die Studie 310 vorzeitig abgebrochen hatten, bleibt unklar. Der pU bezeichnet die Studie 310x als RCT. In der vorliegenden Bewertung wird sie als nicht randomisierte, kontrollierte Studie betrachtet, da im Dossier lediglich Auswertungen getrennt für die Zeiträume der Ursprungsstudie 310 und Studie 310x vorliegen. Insbesondere wird für die Studie 310x aufgrund der hohen Abbruchrate in der Ursprungsstudie 310 die Strukturgleichheit infrage gestellt. Dass die Studie als nicht randomisierte vergleichende Studie angesehen wird, bleibt für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, da sie bereits aus einem anderen Grund (wie die Ursprungsstudie 310) nicht relevant ist.

Die Studie 312 wurde für 52 Wochen in einem einarmigen Design (Intervention: 60 mg Ospemifen) weitergeführt. Von insgesamt 447 Frauen ohne Uterus (in allen 3 Behandlungsarmen), die in der Studie 310 behandelt wurden, nahmen 302 Frauen (ca. 68 %) in der Studie 312 teil. Ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich aus diesem einarmigen Design nicht ableiten. Überdies gilt auch für die Studie 312, dass sie bereits aus einem anderen Grund (wie die Ursprungsstudie 310) nicht relevant ist.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten RCT vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen RCT werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ospemifen herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Der pU gibt an, keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ospemifen herangezogen zu haben. Allerdings legt der pU zusammen mit den Ergebnissen der 3 von ihm vorgelegten RCT auch Ergebnisse der Studie 310x vor. Diese Studie bezeichnet er als RCT. Wie in Abschnitt 2.7.2.3.2 beschrieben, wird der Vergleich dieser Studie in der vorliegenden Bewertung nicht als randomisiert angesehen. Da bereits die RCT 310 aufgrund der Population für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist, gilt dasselbe auch für die Studie 310x. Deren Ergebnisse werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU gibt an, keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ospemifen herangezogen zu haben. Allerdings legt der pU zusammen mit den Ergebnissen der 3 von ihm vorgelegten RCT auch Ergebnisse der einarmigen Studie 312 vor, die eine Verlängerung der RCT 310 ist. Eine einarmige Studie ist ohne entsprechende Aufbereitung vergleichbarer Evidenz für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Da bereits die Ursprungs-RCT 310 aufgrund der Population für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist, gilt zudem dasselbe auch für die Studie 312. Deren Ergebnisse werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise primär auf die von ihm eingeschlossenen Studien 310, 718, 821 und 310x und beschreibt des Weiteren, dass die einarmige Studie 312 von ihm „supportiv“ betrachtet wurde. Er leitet abschließend einen

Beleg für einen Zusatznutzen von Ospemifen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Ospemifen bei postmenopausalen Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt, basieren auf den Ergebnissen der Studien 310, 718, 821, 310x und 312. Der pU leitet aus den Ergebnissen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Der pU beschreibt, dass eine wesentliche Gruppe von Frauen, die nicht für eine lokale vaginale Estrogentherapie infrage kommen, Frauen seien, bei denen eine klinische Kontraindikation der Hormontherapie im Vordergrund stehe. Dies treffe auf Krebsrisikopatientinnen und Patientinnen mit hormonsensiblen Tumor in der Vergangenheit zu ebenso wie auf Frauen mit körperlichen Einschränkungen (sodass eine lokale Applikation von Hormonen nicht möglich sei) oder Frauen, bei denen lokale Estrogene zu Nebenwirkungen führten.

Wie zuvor beschrieben ist die vom pU vorgenommene Operationalisierung einer fehlenden Eignung für eine vaginale Hormontherapie in weiten Teilen nicht sachgerecht. Überdies legt der pU gar keine Studien vor, die ein Nichteignungskriterium (gleich welcher Art) berücksichtigen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ospemifen eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU gibt an, im Dossier keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ospemifen herangezogen zu haben. Allerdings legt der pU einen nicht randomisierten Vergleich (Studie 310x) und die einarmige

Studie 312 vor, deren Ergebnisse er jeweils zusammen mit den RCT darstellt. An anderer Stelle des Modul 4 A beschreibt der pU, die Studie 312 „supportiv“ betrachtet zu haben.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine Studie zur Bewertung von Ospemifen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurde, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die vulvovaginale Atrophie (VVA) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ospemifen als postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt [11].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass ein erheblicher Bedarf an hormonfreien Behandlungsalternativen im Anwendungsgebiet der VVA bestehe, mit denen ein Rückgang der Atrophie sowie eine kausale Behandlung der Symptome erreicht werden könne. Insbesondere für Patientinnen, die aufgrund von Kontraindikationen oder physischen Einschränkungen nicht für eine lokale Hormontherapie in Betracht kommen, stehe derzeit keine etablierte Standardtherapie zur Verfügung.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zunächst ermittelt der pU die Anzahl der postmenopausalen Frauen mit einer mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA. Er berücksichtigt hierbei die von Eurostat für das Jahr 2014 ausgewiesenen 13,8 Millionen Frauen im Alter von 53 bis 80 Jahren in Deutschland [14]. Die Wahl der unteren Altersgrenze begründet er damit, dass in den westlichen Industriestaaten das durchschnittliche Alter bei Erreichen der Menopause bei 53 Jahren liege [15]. Die obere Altersgrenze begründet der pU damit, dass die Wahrnehmung der Symptome der VVA in Zusammenhang mit der sexuellen Aktivität stehe und diese bei Frauen über 80 Jahren abnehme. Daher seien diese nicht für die Zielpopulation von Ospemifen relevant. Weiterhin nimmt der pU an, dass 50 % der postmenopausalen Frauen an Symptomen der VVA leiden [16,17]. Einem europäischen Telefonsurvey an 3768 postmenopausalen Frauen mit Symptomen der VVA zufolge würden 64 % aufgrund ihrer Beschwerden einen Facharzt konsultieren [18]. Somit schätzt der pU die Anzahl der postmenopausalen Frauen mit einer mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA auf 4,4 Millionen.

Da die Fachinformation von Ospemifen keine weiteren Angaben zur Eingrenzung der Zielpopulation macht [11], berücksichtigt der pU im Weiteren folgende Patientengruppen, die seiner Ansicht nach für eine Therapie mit Ospemifen, nicht aber für eine lokale vaginale Estrogentherapie infrage kommen:

1) Kontraindikationen gegenüber lokalen vaginalen Estrogenen

a) Brustkrebs in der Vorgeschichte

Um die Anzahl der Patientinnen mit einem Brustkrebs in der Vorgeschichte zu identifizieren, zieht der pU eine Auswertung von Krebsregistern für den 31.12.1992 heran [19]. Da die Patientinnen erst nach Abschluss der adjuvanten Therapie mit Ospemifen behandelt werden können, berücksichtigt er die Prävalenzrate der Krankheitsfälle mit einer mindestens 5 Jahre zurückliegenden Diagnose. Der Publikation von Lutz et al. 2003 zufolge liegt diese in Deutschland bei 675,6 pro 100 000 Frauen. Bezogen auf 42 Millionen Frauen in Deutschland im Jahr 2014 [14] ergibt sich eine Anzahl von rund 285 000 lebenden Patientinnen mit einer mindestens 5 Jahre zurückliegenden Diagnose des Brustkrebses. Weiterhin nimmt der pU basierend auf der Veränderung der 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses zwischen 2004 und 2011 laut Robert Koch-Institut (RKI) an, dass sich die Prävalenz seither um das 1,23-fache erhöht habe [20,21].

Ohne hierfür eine Quelle zu nennen, nimmt der pU an, dass 25,3 % der Frauen zum Diagnosezeitpunkt älter als 75 Jahre sind. Diese schließt er von der Zielpopulation aus, um lediglich Patientinnen bis 80 Jahre zu erfassen. Für die Patientinnen unter 75 Jahre geht der pU davon aus, dass insgesamt 93 % die Menopause entweder auf natürliche Weise oder vorzeitig als Folge der adjuvanten Therapie erreicht haben [22]. Einer Befragung von 222 Frauen entnimmt er zudem, dass 48 % der postmenopausalen Frauen mit einem Brustkrebs in der Vorgeschichte über vaginale Trockenheit klagen [23]. Anschließend setzt der pU den Anteil von 64 % der postmenopausalen Frauen mit Symptomen der VVA an, der aufgrund der Beschwerden einen Facharzt konsultiert [18].

Somit geht der pU davon aus, dass 74 800 Frauen mit einem Brustkrebs in der Vorgeschichte in das Anwendungsgebiet von Ospemifen fallen.

b) Endometriumkarzinom in der Vorgeschichte

Zur Ermittlung der Anzahl der Frauen in der Zielpopulation mit einem Endometriumkarzinom in der Vorgeschichte zieht der pU die 10-Jahres-Prävalenz des RKI für das Jahr 2004 heran [20]. In der Altersgruppe der unter 80-Jährigen lag diese dem pU zufolge bei rund 67 200 Frauen. Ferner geht er davon aus, dass 50 % dieser Patientinnen an Symptomen der VVA leiden [16,17] und davon 64 % aufgrund ihrer Beschwerden einen Facharzt konsultieren [18].

Der pU nimmt daher an, dass 21 500 Frauen mit einem Endometriumkarzinom in der Vorgeschichte in das Anwendungsgebiet von Ospemifen fallen.

c) Leichte oder mittelschwere Leberinsuffizienz

Basierend auf Angaben des Gesundheitsberichtes für Deutschland aus dem Jahr 1998 [24] ermittelt der pU eine Anzahl von 333 300 bis 533 300 Frauen mit einer leichten oder mittelschweren Leberinsuffizienz. Ohne Angaben von Quellen schätzt er den Anteil der postmenopausalen Frauen an diesen auf 111 100 bis 177 800. Anschließend setzt er wieder

einen Anteil von 50 % für die Patientinnen an, die an Symptomen der VVA leiden [16,17], sowie einen Anteil von 64 % für die Patientinnen, die aufgrund ihrer Beschwerden einen Facharzt konsultieren [18].

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen mit einer leichten oder mittelschweren Leberinsuffizienz im Anwendungsgebiet von Ospemifen auf 35 600 bis 56 900. Er diskutiert, dass die Berücksichtigung der Patientinnen mit einer leichten oder mittelschweren Leberinsuffizienz zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt.

2) Körperliche Einschränkungen, die eine lokale Estrogentherapie unmöglich machen

Der pU berücksichtigt bei der Ermittlung der Zielpopulation postmenopausale Frauen, die aufgrund einer körperlichen Einschränkung in Folge eines Schlaganfalls nicht für eine lokale Estrogentherapie infrage kommen. Er schätzt die Prävalenz des Schlaganfalls basierend auf Angaben einer Publikation zur „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ des RKI auf 472 700 Frauen im Alter von 53 bis 79 Jahren [25]. Im Weiteren nimmt der pU an, dass 30 % dieser Patientinnen als Folge des Schlaganfalls zwar körperliche Einschränkungen haben, aber mobil sind [26]. Da es bei 72,7 % der Patienten nach einem Schlaganfall zu einem Rückgang der sexuellen Aktivität komme (Carod 1999, Korpelainen 1999), reduziert der pU die Patientenpopulation auf 38 700 Frauen, die nach einem Schlaganfall noch sexuell aktiv sind. Anschließend setzt er wieder einen Anteil von 50 % für die Patientinnen an, die an Symptomen der VVA leiden [16,17], sowie einen Anteil von 64 % für die Patientinnen, die aufgrund ihrer Beschwerden einen Facharzt konsultieren [18].

Der pU schätzt, dass 12 400 Patientinnen in der Zielpopulation von Ospemifen aufgrund körperlicher Einschränkungen infolge eines Schlaganfalls nicht für eine lokale Estrogentherapie in Betracht kommen. Da Patientinnen mit körperlichen Einschränkungen oder Behinderungen jedoch in der gynäkologischen Praxis sehr selten seien, sieht der pU diese nicht als größere Zielgruppe an.

3) Nebenwirkungen der lokalen Estrogentherapie

Der pU nimmt an, dass von den 4,4 Millionen postmenopausalen Frauen in Deutschland, die aufgrund ihrer mittelschweren bis schweren Symptome der VVA einen Facharzt konsultieren, rund 27,5 % ein verschreibungspflichtiges lokales Präparat verordnet bekommen [18]. Von diesen würden dem Telefonsurvey von Nappi et al. 2016 zufolge 0,8 % die lokale Estrogentherapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen [18]. Folglich geht der pU von rund 9700 Frauen in der Zielpopulation von Ospemifen aus, die aufgrund von Nebenwirkungen nicht für eine lokale Estrogentherapie infrage kommen.

Im letzten Schritt addiert der pU die verschiedenen Patientenpopulationen und ermittelt unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,6 % eine Gesamtzahl von 133 400 bis 151 800 Patientinnen in der Zielpopulation

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind mit erheblicher Unsicherheit verbunden. Zum einen ist die Operationalisierung des Kriteriums der „Nichteignung einer lokalen Hormontherapie“ zum Teil nicht adäquat. Außerdem macht der pU Angaben teilweise ohne Quellenangaben. Zum anderen weist das Vorgehen des pU bei der Bestimmung der einzelnen Patientengruppen methodische Mängel auf. Im Folgenden wird zu den kritischen Punkten Stellung genommen:

- Zu 1a) Die Grundgesamtheit der Patientinnen mit einem vor mindestens 5 Jahren diagnostizierten Brustkrebs ist mit erheblicher Unsicherheit verbunden und vermutlich deutlich unterschätzt. Die vom pU herangezogene Prävalenzrate bildet die dem Krebsregister Saarland zwischen 1970 und 1992 gemeldeten Erkrankungsfälle ab [19]. Aufgrund der seitdem deutlich gestiegenen Neuerkrankungsraten und einer verbesserten Prognose [27] ist von einer erheblichen Zunahme der prävalenten Erkrankungsfälle auszugehen. Die vom pU angesetzte Zunahme von 23 % bildet diese Veränderung nur unzureichend ab. Den Publikationen des RKI lassen sich für die Zeiträume von 1990 bis 2004 und von 2004 bis 2011 Zunahmen der 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses von 37 % bzw. 34 % entnehmen [20,21]. Zudem bilden die Daten des Krebsregisters Saarland lediglich 1,7 % der Population in Deutschland ab [19], sodass von einer geringen Übertragbarkeit der Angaben auszugehen ist.
- Zu 1b) und 1c) Die Berücksichtigung der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in der Vorgeschichte und einer leichten oder mittelschweren Leberinsuffizienz ist nicht nachvollziehbar. So stellt das Endometriumkarzinom oder ein entsprechender Verdacht sowohl eine Kontraindikation von Ospemifen [11] als auch der lokalen Estrogentherapie [10,28] dar. Ein Endometriumkarzinom in der Vorgeschichte wird dagegen nicht explizit als Kontraindikation in den Fachinformationen der lokalen Estrogene genannt [10,28]. Zudem stellt die akute oder zurückliegende Lebererkrankung keine Kontraindikation für eine lokale Behandlung mit Estriol dar. Gemäß Fachinformation erfordert diese lediglich eine besondere ärztliche Überwachung [28]. Wie der pU selbst diskutiert, führt die Berücksichtigung der Patientinnen mit einer leichten oder mittelschweren Leberinsuffizienz daher zu einer Überschätzung der Zielpopulation.
- Zu 2) Als weitere mögliche Zielpopulation für die Behandlung mit Ospemifen nennt der pU Patientinnen mit körperlichen Einschränkungen, welche eine lokale Estrogentherapie unmöglich machen. Der pU berücksichtigt hier Frauen mit körperlichen Einschränkungen aufgrund eines Schlaganfalls. Es bleibt unklar, welche Einschränkungen der pU genau meint, da er diese nicht näher konkretisiert. Wie der pU angibt, stellen Patientinnen mit körperlichen Einschränkungen oder Behinderungen in der gynäkologischen Praxis eine sehr kleine Patientengruppe dar. Überdies enthält die Fachinformation von Ospemifen gerade für Patientinnen mit Schlaganfall einen besonderen Warnhinweis zu einem möglicherweise erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse, der bei der Verordnung von Ospemifen berücksichtigt werden sollte [11], sodass fraglich ist, ob diese Patientinnen in größerem Umfang für eine Therapie mit Ospemifen infrage kommen.

- Zu 3) Der pU setzt eine untere Altersgrenze von 53 Jahren an, um die Anzahl der postmenopausalen Frauen in Deutschland zu bestimmen. Diese beruht jedoch auf dem Erreichen der Menopause auf natürliche Weise. Berücksichtigt man jedoch, dass ein Teil der Frauen (22 % bis 47 % laut Dratva et al. 2009 [15]) die Menopause operationsbedingt vorzeitig erreicht, führt diese Annahme zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Der vom pU angesetzte Anteil von 0,8 % der Patientinnen, die eine lokale Estrogentherapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, lässt sich der genannten Quelle nicht entnehmen und ist somit nicht nachvollziehbar [18].

Der pU berücksichtigt für alle Schritte unter den Patientinnen, die aufgrund von Kontraindikationen oder körperlichen Einschränkungen nicht für eine lokale vaginale Estrogentherapie infrage kommen, ausschließlich diejenigen, die die Symptome der VVA mit einem Facharzt besprechen. Dies kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen, da dadurch nicht alle Patientinnen erfasst werden, die potenziell für eine Behandlung mit Ospemifen infrage kommen.

Die Addition der verschiedenen Patientengruppen führt vermutlich zu einer Überschätzung, da dadurch Patientinnen doppelt erfasst werden, die aus mehr als einem Grund nicht für eine lokale vaginale Estrogentherapie infrage kommen.

Insgesamt ist die vom pU ausgewiesene Größe der GKV-Zielpopulation mit erheblicher Unsicherheit verbunden und kann auf Basis der Angaben im Dossier nicht abschließend bewertet werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass Inzidenz und Prävalenz der symptomatischen VVA in den nächsten 5 Jahren konstant bleiben.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [11,29-35]. Sowohl für Ospemifen als auch die systemische Hormontherapie geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [11,29-35].

Für Estriol setzt der pU einen Verbrauch von 212,5 bis 425 Tabletten an. Dies stellt den Verbrauch im ersten Behandlungsjahr dar. Für die Folgejahre reduziert sich der Verbrauch jedoch aufgrund der niedrigeren Erhaltungsdosis auf 182,5 bis 365 Tabletten [31].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Estriol, Estradiol und Tibolon geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2016 wieder.

Ospemifen ist mit Stand vom 01.05.2016 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Kombinationspräparate Estradiol/Cyproteron, Estradiol/Dienogest, Estradiol/Drospirenon und Estradiol/Norethisteron geben zwar korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2016 wieder, beziehen sich jedoch auf Importarzneimittel. Diese werden bei der Berechnung der Arzneimittelkosten generell nicht berücksichtigt. Für Estradiol/Dienogest ist das ursprüngliche Originalpräparat (Climodien) zwar außer Vertriebs, mit Lafamme steht jedoch ein Nachfolgepräparat zur Verfügung. Dieses ist neben der vom pU berücksichtigten Wirkstärke von 2 mg / 2 mg auch in einer Wirkstärke von 1 mg / 2 mg verfügbar. Da der Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V hierfür geringfügig höher ausfällt, sind die Kosten entsprechend niedriger.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformationen [11,29-35] keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind.

Die Fachinformationen der systemischen Hormontherapie empfehlen regelmäßige Kontrolluntersuchungen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten [29-35]. Zudem führen sie einige Situationen auf, die eine engmaschige Überwachung erfordern. Somit sind zusätzliche GKV-Leistungen nur für bestimmte Patientengruppen erforderlich und die damit verbundenen Kosten nicht der systemischen Hormontherapie zuzurechnen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin mit 894,25 € für Ospemifen, mit 69,35 € (1 mg) bis 91,25 € (2 mg) für Estradiol, mit 361,35 € für Tibolon, mit 233,60 € für Estradiol/Drospirenon sowie mit 156,95 € für Estradiol/Norethisteron. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

Für Estriol beziffert der pU die Jahrestherapiekosten pro Patientin mit 48,88 € bis 97,75 €. Diese Angaben sind für das erste Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel; für die Folgejahre fallen mit 42,18 € bis 84,35 € aufgrund einer niedrigeren Erhaltungsdosis geringere Arzneimittelkosten pro Patientin und Jahr an.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin mit 125,58 € für Estradiol/Cyproteron sowie mit 142,35 € für Estradiol/Dienogest. Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten pro Patientin und Jahr in Höhe von 137,24 € für Estradiol/Cyproteron sowie 149,78 € (1 mg / 2 mg) bis 158,56 € (2 mg / 2 mg) für Estradiol/Dienogest. Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen dadurch, dass der pU seinen Berechnungen Importarzneimittel zugrunde legt. Die Kosten der BSC-Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Ospemifen von einem Versorgungsanteil von 5 % im ersten Jahr und 10 % im zweiten Jahr aus. Er nennt unter anderem folgende Gründe für die geringen Versorgungsanteile:

- die geringe Diagnoserate und Wahrnehmung des Krankheitsbildes der VVA,
- der mit dem neuartigen Wirkmechanismus einhergehende Paradigmenwechsel, lokale Symptome der VVA mit einer systemischen Therapie zu behandeln,
- die eingeschränkte Zulassung von Ospemifen,
- die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen mit VVA, die für eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommen, durch die S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)“ [36].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind mit erheblicher Unsicherheit verbunden und auf Basis der Angaben im Dossier nicht abschließend bewertbar. Zum einen ist die Operationalisierung des Kriteriums der „Nichteignung einer lokalen Hormontherapie“ zum Teil nicht adäquat. Zum anderen weist das Vorgehen des pU bei der Bestimmung der einzelnen Patientengruppen methodische Mängel auf.

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin für Ospemifen, Estradiol, Tibolon, Estradiol/Drospirenon und Estradiol/Norethisteron sind in der Größenordnung plausibel.

Für Estriol sind die Angaben des pU für das erste Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel; für die Folgejahre fallen aufgrund einer niedrigeren Erhaltungsdosis jedoch geringere Jahrestherapiekosten pro Patientin an.

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin für Estradiol/Cyproteron und Estradiol/Dienogest stellen eine Unterschätzung dar, da der pU seinen Berechnungen Importarzneimittel zugrunde legt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ospemifen ist angezeigt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ospemifen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	BSC^b oder eine systemische Hormontherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen / Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen])	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Ospemifen	postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt	133 400–151 800	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind mit erheblicher Unsicherheit verbunden und auf Basis der Angaben im Dossier nicht abschließend bewertbar.
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Ospemifen	postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt	894,25	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin sind in der Größenordnung plausibel.
Best supportive Care		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
systemische Hormontherapie			
Estrogene			
Estriol	postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt	48,88 bis 97,75	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin sind für das erste Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel; für die Folgejahre fallen mit 42,18 € bis 84,35 € jedoch aufgrund einer niedrigeren Erhaltungsdosis geringere Jahrestherapiekosten pro Patientin an.
Estradiol		69,35 bis 91,25	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin sind in der Größenordnung plausibel.
Tibolon		361,35	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin sind in der Größenordnung plausibel.
Kombination Estrogen + Antiandrogen			
Estradiol/ Cyproteron	postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt	125,58	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 137,24 € Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen dadurch, dass der pU seinen Berechnungen Importarzneimittel zugrunde legt.
Kombination Estrogen + Gestagen			
Estradiol/ Dienogest	postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt	142,35	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 149,78 € bis 158,56 € Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen dadurch, dass der pU seinen Berechnungen Importarzneimittel zugrunde legt. Zudem steht ein Präparat in einer geringeren Wirkstärke zur Verfügung.
Estradiol/ Drospirenon		233,60	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin sind in der Größenordnung plausibel.
Estradiol/ Norethisteron		156,95	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin sind in der Größenordnung plausibel.
a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik

Die Anwendung von Senshio® erfordert keine besonderen oder zusätzlichen Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen und stellt keine besonderen Anforderungen an die verwendete Diagnostik.

Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Die Fachinformation von Senshio® enthält keine besonderen Anforderungen an die Behandlungsdauer, Infrastruktur oder spezielle Notfallmaßnahmen.

Überwachungsmaßnahmen

Die Fachinformation von Senshio® enthält keine besonderen Angaben zu Überwachungsmaßnahmen. Dennoch wird folgende Empfehlung dargelegt:

„Zur Behandlung der vulvovaginalen Atrophie sollte mit der Senshio®-Therapie nur dann begonnen werden, wenn die Lebensqualität durch die Symptome beeinträchtigt wird, z. B. durch Dyspareunie und Scheidentrockenheit. In allen Fällen ist mindestens jährlich eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, und zwar unter Berücksichtigung von weiteren menopausalen Symptomen, Auswirkungen auf Gebärmutter- und Brustgewebe, thromboembolischen und zerebrovaskulären Risiken. Die Behandlung mit Senshio® sollte nur so lange fortgesetzt werden, wie der Nutzen das Risiko überwiegt.“

Interaktionen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ospemifen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Senshio® mit Fluconazol wird zur Vorsicht geraten. Bei eingeschränkter Ospemifen-Toleranz sollte Ospemifen während der Dauer der Behandlung mit Fluconazol nicht angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Senshio® mit starken Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut und Rifabutin ist mit einer Abnahme der Ospemifen-Exposition und daher möglicherweise mit einer Abschwächung der klinischen Wirkung zu rechnen.

Die gleichzeitige Anwendung von Senshio® mit starken / mäßigen CYP3A4-Inhibitoren sollte bei Patientinnen vermieden werden, bei denen aufgrund einer Genotypisierung oder aufgrund anamnestischer Daten / früherer Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten

bekannt ist, dass es sich bei ihnen um schlechte CYP2C9-Metabolisiererinnen handelt, bzw. wenn ein solcher Verdacht besteht.

Wirkungen von Ospemifen auf andere Arzneimittel

Ospemifen kann einen Anstieg der Konzentrationen von Arzneimitteln bewirken, bei denen es sich um OCT1-Substrate handelt (z. B. Metformin, Aciclovir, Ganciclovir und Oxaliplatin).

Die Sicherheit einer gleichzeitigen Anwendung von Senshio® mit Estrogenen oder anderen selektiven Estrogenrezeptormodulatoren, wie z. B. Tamoxifen, Toremifen, Bazedoxifen und Raloxifen, wurde nicht untersucht und die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Eine Wechselwirkung zwischen Ospemifen und Arzneimitteln wie Orlistat kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist bei der Kombination von Ospemifen mit Orlistat Vorsicht geboten. Die Patientin ist auf eine Abnahme der Wirksamkeit von Ospemifen klinisch zu überwachen.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Zielpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Senshio® ergeben sich keine weiteren Anforderungen bezüglich der Dauer des Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Bachmann GA, Komi JO. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010; 17(3): 480-486.
4. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014; 17(2): 173-182.
5. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014; 78(2): 91-98.
6. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2013; 20(6): 623-630.
7. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013; 20(4): 418-427.
8. Simon J, Portman D, Mabey RG Jr. Long-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women. *Maturitas* 2014; 77(3): 274-281.
9. Jenapharm. Estriol-Ovulum fem Jenapharm 0,5 mg Vaginalzäpfchen: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 13.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
10. Pfizer. Estring: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 08.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
11. Shionogi. Senshio 60 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
12. European Medicines Agency. Senshio: European public assessment report [online]. 20.11.2014 [Zugriff: 23.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002780/WC500182777.pdf.

13. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions; E1; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 18.03.2015]. URL:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf.

14. Europäische Kommission. Datenbankabfrage: population on 1 January by age and sex (demo_pjan); TIME 2014; GEO Germany (including former GDR); SEX females; AGE all [online]. In: Eurostat. 03.03.2016. URL: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data/database>.

15. Dratva J, Gomez Real F, Schindler C, Ackermann-Liebrich U, Gerbase MW, Probst-Hensch NM et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause* 2009; 16(2): 385-394.

16. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2013; 5: 437-447.

17. Sturdee DW, Panay N. Empfehlungen zum Vorgehen bei postmenopausaler vaginaler Atrophie, 1. Oktober 2010. *J Gynäkol Endokrinol* 2010; 4(4): 8-21.

18. Nappi RE, Palacios S, Particco M, Panay N. The REVIVE (real women's views of treatment options for menopausal vaginal changes) survey in Europe: country-specific comparisons of postmenopausal women's perceptions, experiences and needs [eingereichtes Manuskript]. 2016.

19. Lutz JM, Francisci S, Mugno E, Usel M, Pompe-Kirn V, Coebergh JW et al. Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL study. *Ann Oncol* 2003; 14(2): 313-322.

20. Robert Koch-Institut (Ed). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Berlin: RKI; 2010. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf;jsessionid=47B61E37068C48102CE4E72E2F534531.2_cid390?_blob=publicationFile.

21. Robert Koch-Institut. Breast cancer: ICD-10 C50; 2011 [online]. 05.05.2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/Breast_cancer/breast_cancer_node.html.

22. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F, Ponzzone R, Roagna R, Maggiorotto F et al. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors. *Maturitas* 2003; 45(1): 29-38.

23. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13(11): 2737-2744.
24. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Chronische Leberkrankheit und -zirrhose, Kapitel 5.22 [Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998] [online]. 1998. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=937.
25. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gosswald A. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 656-660.
26. Do Carmo JF, Morelato RL, Pinto HP, De Oliveira ERA. Disability after stroke: a systematic review. *Fisioterapia em Movimento* 2015; 28(2): 407-418.
27. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile.
28. Dr. Kade/Besins. OeKolp-Creme: Fachinformation [online]. 12.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
29. MSD. Liviella: Fachinformation [online]. 02.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
30. Novo Nordisk. Estrifam 1 mg/2 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
31. Jenapharm. Estriol 2 mg fem Jenapharm: Fachinformation [online]. 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
32. Jenapharm. Climodien 2/2 mg überzogene Tabletten : Fachinformation [online]. 09.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
33. Jenapharm. Climen überzogene Tabletten: Fachinformation [online]. 08.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
34. Jenapharm. Angeliq 1mg/2mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
35. Novo Nordisk. ActiVelle: Fachinformation [online]. 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
36. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) [online]. 09.2009. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062l_S3_Hormontherapie_in_der_Per_i-und_Postmenopause_2009_abgelaufen.pdf.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich

Studie Vergleich	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Vergleich: Ospemifen + Gleitmittel vs. Placebo + Gleitmittel						
310	RCT, doppelblind, parallel	postmenopausale Frauen (40–80 Jahre) mit VVA ^b und mindestens einem mittelschweren bis schweren Symptom der VVA	Ospemifen 30 mg (N = 282) Ospemifen 60 mg (N = 276) ^c Placebo (N = 268) jeweils in Kombination mit Gleitmittel ^d	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 12 Wochen Beobachtung: 4 Wochen ^e	76 Studienzentren in den USA 01/2006–11/2007	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des prozentualen Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Screening bis Woche 12 ▪ Änderung des prozentualen Anteils der Superficialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Screening bis Woche 12 ▪ Änderung des vaginalen pH-Wertes von Screening bis Woche 12 ▪ Änderung der aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome der VVA (vaginale Trockenheit oder Dyspareunie) von Randomisierung bis Woche 12 sekundär: Morbidität, UE
Verlängerungsstudien						
310x	nicht rando- misiert ^f , doppelblind	Frauen mit intaktem Uterus der Studie 310	Ospemifen 30 mg (n = 62) ^g Ospemifen 60 mg (n = 69) ^c Placebo (n = 49) jeweils ohne Gleitmittel	Behandlung: 40 Wochen Beobachtung: 4 Wochen	51 Zentren in den USA 05/2006–09/2008	UE
312	offen, einarmig	Frauen ohne Uterus der Studie 310	Ospemifen 60 mg (n = 302) ohne Gleitmittel	Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 4 Wochen	59 Zentren in den USA 05/2006–12/2008	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich (Fortsetzung)

Studie Vergleich	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
821	RCT, doppelblind, parallel	postmenopausale Frauen (40–80 Jahre) mit VVA ^b und mittelschwerem bis schwerem Symptom vaginale Trockenheit oder Dyspareunie als MBS	Ospemifen 60 mg (N = 463) Placebo (N = 456) jeweils in Kombination mit Gleitmittel ^d	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 12 Wochen Beobachtung: 4 Wochen	119 Studienzentren in den USA 09/2008–07/2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des prozentualen Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Screening bis Woche 12 ▪ Änderung des prozentualen Anteils der Superficialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Screening bis Woche 12 ▪ Änderung des vaginalen pH-Wertes von Screening bis Woche 12 ▪ Änderung der aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome der VVA (vaginale Trockenheit oder Dyspareunie) von Randomisierung bis Woche 12 sekundär: Morbidität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich (Fortsetzung)

Studie Vergleich	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Vergleich: Ospemifen (+ Gleitmittel + Feuchtigkeitscremes) vs. Placebo (+ Gleitmittel + Feuchtigkeitscremes)						
718	RCT, doppelblind, parallel	postmenopausale Frauen (40–80 Jahre) mit intaktem Uterus und VVA ^b	Ospemifen 60 mg (N = 363) Placebo (N = 63) ab Woche 12 jeweils in Kombination mit Gleitmittel und Feuchtigkeitscremes ^h	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 4 Wochen	23 Studienzentren in Belgien, Dänemark, Finnland und Schweden 12/2007–06/2009	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des prozentualen Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Screening bis Woche 12 ▪ Änderung des prozentualen Anteils der Superficialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Screening bis Woche 12 ▪ Änderung des vaginalen pH-Wertes von Screening bis Woche 12 sekundär: UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: ≤ 5 % Superficialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich und vaginalem pH-Wert > 5</p> <p>c: 60 mg Ospemifen entsprechen der zulassungskonformen Dosierung</p> <p>d: in der Studie vorgegebenes vaginales nicht hormonelles Gleitmittel bei Bedarf</p> <p>e: 4 Wochen Nachbeobachtung oder Einschluss in Verlängerungsstudie</p> <p>f: Der pU benennt diese Studie als RCT. In der vorliegenden Bewertung wird sie als nicht randomisierte, kontrollierte Studie betrachtet, da lediglich Auswertungen getrennt für den Zeitraum der Studie 310x vorliegen. Aufgrund hoher Abbruchraten kann für die Studie nicht von einer Strukturgleichheit ausgegangen werden.</p> <p>g: die Frauen wurden gemäß ihrer ursprünglichen Zuteilung in der Studie 310 weiterbehandelt, es erfolgte keine erneute Randomisierung</p> <p>h: nach 12 Wochen Behandlungsphase freie Anwendung von nicht hormonellen Gleitmitteln und Feuchtigkeitscremes; in Screeningphase und den ersten 12 Wochen Behandlungsphase waren diese nicht erlaubt.</p> <p>MBS: aus Patientensicht am meisten belastendes Symptom; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl eingeschlossener Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; VVA: vulvovaginale Atrophie</p>						

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Wöckel, Achim	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?