

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ospemifen (Senshio[®])

Shionogi GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HT	Hormontherapie / Hormontherapien
KI	Konfidenzintervall
MBS	Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom)
Mg	Milligramm
n.a.	Nicht angegeben
OCT	Organic cation transporters
pU	Pharmazeutische Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Clinical Trial)
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SERM	Selektiver Estrogenrezeptormodulator
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event) / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events)
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event) / unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)
VVA	Vulvovaginale Atrophie
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Shionogi GmbH
Anschrift:	Leopoldstr. 23 80802 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Armin Rath
Position:	Geschäftsführer
Adresse:	Leopoldstr. 23 80802 München Deutschland
Telefon:	+49 (0)89 24442 3055
Fax:	+49 (0)89 24442 3001
E-Mail:	armin.rath@shionogi.eu

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Shionogi Limited
Anschrift:	33 Kingsway Holborn, London, WC2B 6UF Großbritannien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ospemifen
Handelsname:	Senshio[®]
ATC-Code:	G03XC05

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ospemifen ist ein selektiver Estrogenrezeptormodulator (SERM), indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt.

SERMs binden an Estrogenrezeptoren und konkurrieren dabei mit Estrogen. Die Bindung der SERMs an den Rezeptor bewirkt eine Konformationsänderung des Estrogenrezeptors, sodass gewebespezifisch entweder Ko-Aktivatoren oder Ko-Repressoren gebunden werden. Dadurch können Estrogen-agonistische bzw. Estrogen-antagonistische Effekte ausgelöst werden.

Das SERM Ospemifen bindet an den Estrogenrezeptor und wirkt somit gewebespezifisch entweder agonistisch oder antagonistisch auf den Estrogen-abhängigen Signalweg. Bei der Behandlung der VVA bewirkt Ospemifen im vulvovaginalen Gewebe somit eine Verbesserung der vaginalen Zellstruktur sowie eine signifikant spürbare Linderung VVA-induzierter Symptome wie Dyspareunie und vaginaler Trockenheit. Die Gewebespezifität unterscheidet Ospemifen signifikant von der Therapie mit Estradiol oder Estriol, welche im gesamten Körper (in allen Geweben) eine estrogene (also Estrogen-agonistische) Wirkung aufweisen. Ospemifen bewirkt im vulvovaginalen Gewebe und Knochen einen Estrogen-agonistischen Effekt, während es z.B. in der Brust antagonistisch auf den Estrogenrezeptor wirkt. Im Vergleich zur Hormontherapie (HT) ist daher mittels Ospemifen eine zielgerichtete

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hormonfreie Therapie der VVA möglich, welche auch bei einer systemischen Applikation auf das vulvovaginale Gewebe ausgerichtet ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Senshio [®] ist angezeigt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt.	15.01.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„kein weiteres Anwendungsgebiet“	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	Best Supportive Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 11.02.2016 fand ein Beratungsgespräch (gemäß § 7 Verfahrensordnung) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Klärung der „zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)“ statt (Beratungsanforderung 2015-B-179).

Für das Anwendungsgebiet (Tabelle 1-7) bestimmte der G-BA die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien:

- **Best Supportive Care (BSC) oder**
- **eine systemische Hormontherapie (HT)** (bei Frauen mit intaktem Uterus (Estrogen / Gestagen Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Estrogen)).

Die Geschäftsstelle erläuterte hinsichtlich der Bedeutung der „oder“-Verknüpfung, dass beide zweckmäßigen Vergleichstherapien als gleichwertig anzusehen sind. In jedem Fall ist vor Therapiebeginn eine individuelle Nutzen- / Schaden-Abwägung vorzunehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale Estrogen­therapie nicht in Frage kommt, wurden die beiden o.g. Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Die Geschäftsstelle wies darauf hin, dass für den Nachweis des Zusatznutzens aus den zweckmäßigen Vergleichstherapien ausgewählt und im Dossier der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Vergleichstherapien dargelegt werden kann.

Die Behandlung mit Senshio[®] zielt gemäß zugelassener Indikation ausschließlich auf die Therapie mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA. Die deutsche S3-Leitlinie führt hierzu explizit aus, dass wenn eine symptomatische Vaginalatrophie die einzige Therapieindikation ist, eine lokale vaginale Hormontherapie empfohlen wird – diese ist jedoch im Senshio[®]-Label explizit ausgeschlossen. Eine systemische Hormontherapie kommt gemäß der deutschen S3 Leitlinien hingegen nicht in Frage, wenn VVA das einzige behandlungsbedürftige Symptom ist. Ferner ist anzunehmen, dass Patientinnen, für die eine lokale HT kontraindiziert ist, i.d.R. auch für eine systemische HT nicht in Frage kommen. BSC hat zudem ein deutlich besseres Risikoprofil im Vergleich zur systemischen HT.

Nach Betrachtung dieser Aspekte kommt die Shionogi GmbH zu dem Ergebnis, dass BSC die geeignetere ZVT im Anwendungsgebiet von Ospemifen darstellt. Als BSC werden seitens der Shionogi GmbH nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien angesehen. Da lokale HT im Anwendungsgebiet von Senshio[®] ausgeschlossen werden, verbleiben als BSC nicht-hormonelle vaginale Lubrikanzien, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel haben.

BSC (nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien) wurde sowohl im Ospemifen 60 mg- als auch im Placebo-Arm nach dem individuellen Bedarf der Patientinnen angewendet. Somit ist ein direkter Vergleich von Ospemifen gegenüber der ZVT BSC möglich.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Zusatznutzen von Ospemifen 60 mg im Vergleich zu BSC wurde anhand von patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten der methodisch hochwertigen, randomisierten, doppelblinden und kontrollierten klinischen Studien 15-50310 und 15-50821 sowie anhand einer gepoolten Analyse dieser Studien bewertet. Des Weiteren wurden die Studien 15-50310x, 15-50312 und 15-50718 zur Bewertung des Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Sicherheitsendpunkten herangezogen.

Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12

Sowohl in der Einzelanalyse der Studien 15-50310 und 15-50821 als auch in der gepoolten Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung physiologischer und symptomatischer Symptome der VVA im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 10,03; 95 %-KI [5,17; 19,48]; Studie 15-50821: RR 7,25; 95 %-KI [4,87; 10,78]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 7,98; 95 %-KI [5,67; 11,23]).

Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12

Most Bothersome Symptoms (MBS) sind jegliche aus Patientensicht am meisten belastende Symptome der VVA von Baseline bis Woche 12.

Ospemifen 60 mg plus BSC zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung des MBS im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,29; 95 %-KI [1,14; 1,47]; Studie 15-50821: RR 1,17; 95 %-KI [1,08; 1,28]).

Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12

Ospemifen 60 mg plus BSC zeigte sowohl in den Einzelanalysen als auch in der gepoolten Analyse der Studien 15-50310 und 15-50821 einen Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung des MBS vaginale Trockenheit im Vergleich zu Patientinnen, die mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,29; 95 %-KI [1,06; 1,57]; Studie 15-50821: RR 1,04; 95 %-KI [0,89; 1,20]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,13; 95 %-KI [1,01; 1,27]).

Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12

Ospemifen 60 mg plus BSC zeigte sowohl in den Einzelanalysen als auch in der gepoolten Analyse der Studien 15-50310 und 15-50821 einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung des MBS Dyspareunie im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,26; 95 %-KI [1,03; 1,55]; Studie 15-50821: RR 1,25; 95 %-KI [1,13; 1,38]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,25; 95 %-KI [1,14; 1,38]).

Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Ospemifen 60 mg plus BSC zeigte sowohl in den Einzelanalysen als auch in der gepoolten Analyse der Studien 15-50310 und 15-50821 einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms vaginale Trockenheit im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,28; 95 %-KI [1,12; 1,47]; Studie 15-50821: RR 1,26; 95 %-KI [1,14; 1,39]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,27; 95 %-KI [1,17; 1,37]).

Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Ospemifen 60 mg plus BSC zeigte sowohl in den Einzelanalysen als auch in der gepoolten Analyse der Studien 15-50310 und 15-50821 einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms Dyspareunie im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,24; 95 %-KI [1,06; 1,45]; Studie 15-50821: RR 1,19; 95 %-KI [1,09; 1,30]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,20; 95 %-KI [1,11; 1,30]).

Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Ospemifen 60 mg plus BSC zeigte sowohl in den Einzelanalysen als auch in der gepoolten Analyse der Studien 15-50310 und 15-50821 einen Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,15; 95 %-KI [0,97; 1,37]; Studie 15-50821: RR 1,16; 95 %-KI [1,03; 1,32]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,16; 95 %-KI [1,04; 1,28]).

Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Ospemifen 60 mg plus BSC zeigte sowohl in den Einzelanalysen als auch in der gepoolten Analyse der Studien 15-50310 und 15-50821 einen Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,09; 95 %-KI [0,81; 1,47]; Studie 15-50821: RR 1,03; 95 %-KI [0,83; 1,27]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,05; 95 %-KI [0,88; 1,24]).

Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Ospemifen 60 mg plus BSC zeigte sowohl in den Einzelanalysen als auch in der gepoolten Analyse der Studien 15-50310 und 15-50821 einen Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,08; 95 %-KI [0,81; 1,44]; Studie 15-50821: RR 1,13; 95 %-KI [0,96; 1,32]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,11; 95 %-KI [0,96; 1,27]).

Zusammenfassung der Wirksamkeitsendpunkte:

In der Zusammenschau ist unter Berücksichtigung von patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten, die direkt aus Patientensicht die spürbare Linderung der Symptome wiedergeben, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ospemifen im Vergleich zur ZVT BSC hinsichtlich Verbesserung des Gesundheitszustands belegt.

Unerwünschtes Ereignis (UE)

In der Studie 15-50310 (RR 1,14; 95 %-KI [0,98; 1,32]), der Studie 15-50310x (RR 1,42; 95 %-KI [0,99; 2,03]) und der Studie 15-50718 (RR 1,11; 95 %-KI [0,96; 1,28]) waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf UE nicht signifikant. In der Einzelanalyse der Studie 15-50821 (RR 1,23; 95 %-KI [1,10; 1,38]) und in der gepoolten Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 (RR 1,20; 95 %-KI [1,09; 1,31]) traten UEs jeweils um 11,7 % und 10 % häufiger im Ospemifen 60 mg plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

In der Studie 15-50310 (RR 0,11; 95 %-KI [0,01; 1,99]), der Studie 15-50310x (RR 3,55; 95 %-KI [0,43; 29,45]), der Studie 15-50821 (RR 0,84; 95 %-KI [0,29; 2,49]) und der Studie 15-50718 (RR 0,78; 95 %-KI [0,27; 2,23]) waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf SUE nicht signifikant. In der einarmigen Studie 15-50312 traten SUEs bei 4,3 % der Patientinnen auf.

Therapieabbruch wegen UE

In der Studie 15-50310 (RR 0,97; 95 %-KI [0,46; 2,06]), der Studie 15-50310x (RR 5,00; 95 %-KI [0,26; 94,66]), der Studie 15-50821 (RR 1,71; 95 %-KI [0,92; 3,18]) und der Studie 15-50718 (RR 1,42; 95 %-KI [0,63; 3,17]) waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Therapieabbruch wegen UE nicht signifikant. In der einarmigen Studie 15-50312 traten Therapieabbrüche wegen UE bei 11,3 % der Patientinnen auf.

Zusammenfassung der Verträglichkeitsendpunkte:

In der Zusammenschau ist weder ein Zusatznutzen von Ospemifen im Vergleich zur ZVT BSC hinsichtlich Verringerung der Nebenwirkung belegbar, noch ergibt sich eine geringere Verträglichkeit für Ospemifen gegenüber der ZVT BSC. Auch das langfristige Sicherheitsprofil von Ospemifen zeigt, dass Ospemifen der ZVT BSC hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit nicht unterlegen ist.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei der VVA der postmenopausalen Frau handelt es sich um ein Zustandsbild, das durch die verminderte Estrogenproduktion in der Menopause entsteht. Die Ursache der VVA bei postmenopausalen Frauen ist ein systemischer Estrogenmangel, bedingt durch die (patho-)physiologischen Veränderungen im und nach dem Klimakterium. Dieser Mangel an Estrogen kann neben der VVA eine Vielzahl weiterer Beschwerden hervorrufen, wie z. B. Osteoporose oder Hitzewallungen, die von den betroffenen Patientinnen individuell als unterschiedlich belastend empfunden werden. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie wird eine lokale HT bei alleiniger Therapieindikation der VVA empfohlen. Die systemische HT dagegen ist nur dann zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause indiziert, wenn mehrere behandlungsbedürftige Symptome (wie z. B. VVA plus Osteoporose oder Hitzewallungen vorliegen) und nicht für die alleinige Behandlung der VVA. Für einige Patientinnen mit einer Kontraindikation kommt eine lokale HT (i.d.R. auch eine systemische HT) mit Estrogen nicht in Frage, gleiches trifft auch z.B. für Patienten mit physischen Einschränkungen zu.

Folglich besteht hier ein erheblicher Bedarf an neuen, effektiven und hormonfreien Behandlungsmöglichkeiten für postmenopausale Frauen, für die eine lokale HT nicht in Frage kommt. Das zentrale Ziel einer solchen Therapie ist ein Rückgang der Atrophie. Weiterhin soll der Symptomatik der VVA entgegengewirkt werden, die durch vaginale Trockenheit, Irritationen, Juckreiz, Dyspareunie, schwieriges und schmerzhaftes Wasserlassen und Blutungen beim Geschlechtsverkehr gekennzeichnet ist. Anhand der methodisch hochwertigen Studien 15-50310, 15-50821, 15-50310x, 15-50312 und 15-50718 wurde nachgewiesen, dass für Ospemifen, gemessen an patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten, ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT BSC vorliegt. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ospemifen gegenüber der ZVT BSC wurden zur Beurteilung der Wirksamkeit alle fünf Symptome der VVA (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) betrachtet. Dabei wurden direkt patientenrelevante Endpunkte gewählt, die aus Patientensicht eine Linderung von Symptomen wiedergeben, die entweder

- a) zu Baseline mittelschwer oder schwerwiegend empfunden wurden oder
- b) zu Baseline mittelschwer oder schwerwiegend empfunden wurden und zusätzlich aus Patientensicht als am meisten belastend empfunden wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Beurteilung der Sicherheit von Ospemifen wurden die direkt patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, UE, SUE und Therapieabbruch wegen UE betrachtet. Ergebnisse auf Ebene einzelner Endpunkte werden nachfolgend zusammenfassend dargestellt (Tabelle 1-A).

Tabelle 1-A: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Ebene einzelner Endpunkte

Zielgröße der Patientenrelevanz Endpunkt	Studie	Ospemifen 60 mg + BSC ¹ vs. Placebo + BSC		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ospemifen im Vergleich zu BSC
		RR [95 %-KI]	Invertiertes RR ² [95 %-KI]	
Verbesserung des Gesundheitszustands				
Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12	15-50310/15-50821	7,98 [5,67; 11,23]	0,13 [0,09; 0,18]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Abnahme der Intensität des MBS der VVA von Baseline bis Woche 12	15-50310	1,29 [1,14; 1,47]	0,78 [0,68; 0,88]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	15-50821	1,17 [1,08; 1,28]	0,85 [0,78; 0,93]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12	15-50310/15-50821	1,13 [1,01; 1,27]	0,88 [0,79; 0,99]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12	15-50310/15-50821	1,25 [1,14; 1,38]	0,80 [0,72; 0,88]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	15-50310/15-50821	1,27 [1,17; 1,37]	0,79 [0,73; 0,85]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	15-50310/15-50821	1,20 [1,11; 1,30]	0,83 [0,77; 0,90]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielgröße der Patientenrelevanz Endpunkt	Studie	Ospemifen 60 mg + BSC ¹ vs. Placebo + BSC		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ospemifen im Vergleich zu BSC
		RR [95 %-KI]	Invertiertes RR ² [95 %-KI]	
Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	15-50310/15-50821	1,16 [1,04; 1,28]	0,86 [0,78; 0,96]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	15-50310/15-50821	1,05 [0,88; 1,24]	0,95 [0,81; 1,14]	Numerischer Vorteil aber kein Zusatznutzen nachweisbar
Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	50310/15-50821	1,11 [0,96; 1,27]	0,90 [0,79; 1,04]	Numerischer Vorteil aber kein Zusatznutzen nachweisbar
Verringerung von Nebenwirkungen^{3,4}				
Unerwünschtes Ereignis (UE)	50310/15-50821	1,20 [1,09; 1,31]	n.a.	Geringerer Zusatznutzen
	15-50310x	1,42 [0,99; 2,03]	n.a.	<i>Kein Hinweis auf einen größeren Schaden</i>
	15-50718	1,11 [0,96; 1,28]	n.a.	<i>Kein Hinweis auf einen größeren Schaden</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielgröße der Patientenrelevanz Endpunkt	Studie	Ospemifen 60 mg + BSC ¹ vs. Placebo + BSC		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ospemifen im Vergleich zu BSC
		RR [95 %-KI]	Invertiertes RR ² [95 %-KI]	
Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE)	50310/15-50821	0,53 [0,20; 1,44]	n.a.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden
	<i>15-50310x</i>	<i>3,55</i> <i>[0,43; 29,45]</i>	<i>n.a.</i>	<i>Kein Hinweis</i> <i>auf einen größeren</i> <i>Schaden</i>
	<i>15-50718</i>	<i>0,78</i> <i>[0,27; 2,23]</i>	<i>n.a.</i>	<i>Kein Hinweis</i> <i>auf einen größeren</i> <i>Schaden</i>
Therapieabbruch wegen UE	50310/15-50821	1,36 [0,85; 2,19]	n.a.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden
	<i>15-50310x</i>	<i>2,17**</i> <i>[0,23; 20,29]</i>	<i>n.a.</i>	<i>Kein Hinweis</i> <i>auf einen größeren</i> <i>Schaden</i>
	<i>15-50718</i>	<i>1,42</i> <i>[0,63; 3,17]</i>	<i>n.a.</i>	<i>Kein Hinweis</i> <i>auf einen größeren</i> <i>Schaden</i>

BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MBS: aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); n.a.: nicht angegeben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VVA: Vulvovaginale Atrophie

1. BSC wurde in beiden Behandlungsarmen in den Studien 15-50310, 15-50821 und 15-50718 (nach Woche 12) nach dem individuellen Bedarf verwendet.

2. Der Effektschätzer relatives Risiko werden zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der Schwellenwerte von IQWiG invertiert.

3. Da in den Studien 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50821 und 15-50718 kein Todesfall eingetreten ist, gibt es keine Auswertung des Sicherheitsendpunkts Mortalität.

4. Kursive Texte sind die Ergebnisse aus den Langzeit-Sicherheitsstudien.

** Es wurde eine 0,5 Korrektur verwendet, um die Effektschätzer berechnen zu können.

Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ospemifen aufgrund der höchsten bzw. einer sehr hohen Evidenzstufe sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene und der konsistenten Ergebnisse anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den einzelnen Studien 15-50310, 15-50821, 15-50310x, 15-50312, 15-50718 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 als **Beleg** einzustufen.

Gemäß der Kriterien der AM-NutzenV ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Ospemifen als **beträchtlich** einzustufen, da eine im Vergleich zur ZVT BSC signifikant spürbare Linderung der Symptome der VVA erreicht wird. Diese Verbesserung des Gesundheitszustandes wird durch das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Ospemifen im Vergleich zur ZVT BSC nicht limitiert. Die Betrachtung der Subgruppen zeigt einen konsistenten Behandlungseffekt von Ospemifen gegenüber der ZVT BSC, so dass auch keine Einschränkung des Zusatznutzens auf Basis von Subgruppenanalysen in Frage kommt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Studien sind hinsichtlich der betrachteten Patientenpopulation und der Behandlungsoptionen direkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Zusammenschau ergibt sich daher für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet, Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ospemifen gegenüber der ZVT BSC.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Bei der VVA der postmenopausalen Frau handelt es sich um ein i.d.R. altersbedingtes Zustandsbild, welches durch die verminderte Estrogenproduktion in der Menopause entsteht. In der Zulassung von Ospemifen 60 mg unter dem Handelsnamen Osphena[®] in den USA wird die Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr) als führendes Symptom der vulvovaginalen Atrophie in den Mittelpunkt gestellt. Dyspareunie als ein Symptom der vulvovaginalen Atrophie ist ein Teil der sexuellen Dysfunktion und rückt Senshio[®] in die Nähe eines sog. Lifestyle-Präparats. Dies ist im Übrigen auch im Einklang mit dem europäischen Umfeld, in dem Ospemifen nicht erstattungsfähig ist und im Wesentlichen als wirksame Therapie zur Behandlung von vaginalen Beschwerden postmenopausaler Frauen beim Geschlechtsverkehr gesehen wird.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Obwohl die VVA aufgrund der beschriebenen Symptomatik großen Einfluss auf die weibliche Gesundheit und das weibliche Wohlbefinden nimmt, wird sie oftmals nicht diagnostiziert und bleibt daher unbehandelt. Die Diagnosestellung stützt sich auf die Symptom-Schilderung der Patienten. Dies ist zum Teil die Folge der negativen Wahrnehmung einer Hormontherapie (erhöhtes Risiko für Brustkrebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schlaganfälle). Überdies kostet es Patientinnen häufig große Überwindung, diese intimen Angelegenheiten mit ihrem Arzt zu diskutieren.

Aus der im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführten aktuellen Evidenzrecherche der G-BA Geschäftsstelle ließen sich nach derzeitigem Kenntnisstand keine etablierten Standardtherapien eruieren.

Die systemische HT ist indiziert zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause und nicht für die ausschließliche Behandlung der VVA. Die lokale Therapie mit Estrogen kommt für Patientinnen mit einer Kontraindikation (und i.d.R. auch für die systemische HT) oder physischen Einschränkungen ebenfalls nicht in Betracht.

Es besteht folglich ein erheblicher therapeutischer Bedarf an hormonfreien, effektiven Behandlungsalternativen im Anwendungsgebiet der VVA. Das zentrale Ziel einer solchen Therapie ist ein Rückgang der Atrophie. Weiterhin soll der Symptomatik der VVA, gekennzeichnet durch z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie und vulvovaginalen Juckreiz oder Reizung, durch diesen kausalen Therapieansatz entgegengewirkt werden.

Die spezifische Wirkweise auf die vaginalen Estrogenrezeptoren lässt Ospemifen zu einer neuen hormonfreien Behandlungsoption in der Therapie der VVA für Patientinnen werden, die bislang keine Therapieoption hatten. Die einzelne, täglich eingenommene Tablette bietet somit eine effektive Alternative zur bisherigen lokalen HT, für Patientinnen, für die aufgrund von Kontraindikationen (auch Nebenwirkungen) oder physischen Einschränkungen eine lokale Estrogentherapie ungeeignet ist. Die Wirkweise unterscheidet Ospemifen grundsätzlich von der Wirkweise von Estrogenen, die, in allen Geweben, immer nur eine agonistische Wirkung, aber keinen antagonistischen / anti-Estrogenen Effekt entfalten können. Somit unterscheidet sich Ospemifen grundlegend von Estrogenen, die zur Therapie der VVA bzw. Dyspareunie zugelassen sind, und ermöglicht damit erstmals eine Medikation gerade dann, wenn lokale Estrogene nicht in Frage kommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	133.400 - 151.800 ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Unsicherheiten bzw. Spannen ergeben sich aus der Berechnung der Zielpopulation (Modul 3.2.4). Es ist festzustellen, dass die Angaben insgesamt mit weiteren Unsicherheiten behaftet sind, die allerdings nicht quantifiziert werden können. Die Ergebnisse wurden auf drei Nachkommastellen gerundet. Die gerundeten Werte wurden für nachfolgende Berechnungsschritte genutzt.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	beträchtlich	133.400 – 151.800

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	894,25 ^b	119.292.950,00 - 135.747.150,00
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten wurden auf Grundlage der Kosten für eine einzelne Tablette berechnet, diese belaufen sich auf 2,45 €. Die Ergebnisse wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet. Die gerundeten Werte wurden für nachfolgende Berechnungsschritte genutzt.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
119.292.950,00 - 135.747.150,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogen­therapie nicht in Frage kommt	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogen­therapie nicht in Frage kommt	894,25 ^b	119.292.950,00 - 135.747.150,00
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten wurden auf Grundlage der Kosten für eine einzelne Tablette berechnet, diese belaufen sich auf 2,45 €. Die Ergebnisse wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet. Die gerundeten Werte wurden für nachfolgende Berechnungsschritte genutzt.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
119.292.950,00 - 135.747.150,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch die erwarteten Versorgungsanteile ergeben sich erhebliche Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 des Modul 3 beschriebenen Jahrestherapiekosten. Bei einer erwarteten Versorgung von 2.100 bis 2.400 Patientinnen im ersten Jahr nach Markteinführung und 4.300 bis 4.800 Patientinnen im zweiten Jahr nach Markteinführung kann von Jahrestherapiekosten für die GKV von 1.877.900 bis 2.146.200 € im ersten Jahr nach Markteinführung und 3.845.300 bis 4.292.400 € im zweiten Jahr ausgegangen werden. Die in Abschnitt 3.3.5 des Modul 3 angegebenen Jahrestherapiekosten reduzieren sich somit um circa 117,3 bis 133,7 Mio. € im ersten Jahr und circa 115,2 bis 131,7 Mio. € im zweiten Jahr.

Die signifikant geringeren Versorgungsanteile resultieren hauptsächlich aus der mangelnden Diagnose und der geringen Wahrnehmung des Krankheitsbildes der VVA bei Ärzten und Patientinnen. Nur wenige Frauen sprechen Fragen und Probleme im Zusammenhang mit der Sexualität aktiv bei ihrem Frauenarzt an. Außerdem besteht eine große Diskrepanz zwischen der Notwendigkeit einer kompetenten sexualmedizinischen Betreuung in der Gynäkologie und der ärztlichen Möglichkeit, dies in der Klinik und der Praxis zeitlich und kompetent realisieren zu können. Auch spiegelt sich eine Honorierung für eine zeitaufwendige Sexualberatung im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) nicht wider.

Weiterhin beruhen die Annahmen einerseits auf dem neuartigen Wirkmechanismus und damit verbundenem Paradigmenwechsel in der Behandlung lokaler, vaginaler Symptome durch eine orale, systemische Therapie, der eingeschränkten Zulassung von Senshio® und dem Einfluss von Steuerungselementen, durch welche Senshio® an die zweite Stelle in der Therapie der VVA gerückt wird. Außerdem schränken die Kontraindikationen und Patientenpräferenzen die Population weiter ein. Die Erfahrungswerte zu den Therapieabbrüchen schmälern zudem den Anteil der Patientinnen in der Zielpopulation.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	Best Supportive Care	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	patientenindividuell unterschiedlich	
Systemische Hormontherapie ^b					
<i>Estrogene</i>					
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	Estriol fem Jenapharm [®]	Frauen mit Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause	48,88 – 97,75	6.520.592,00 – 14.838.450
		Estrifam [®]	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen	1 mg 69,35	9.251.290,00 – 10.527.330,00
				2 mg 91,25	12.172.750,00 – 13.851.750,00
Liviella [®]	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	361,35	48.204.090,00 – 54.852.930,00		
<i>Kombination Antiandrogen + Estrogen</i>					
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	Climen [®]	Frauen mit peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen	125,58	16.752.372,00 – 19.063.044,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Kombination Gestagen + Estrogen</i>					
A	Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	Climodien®	Postmenopausale Frauen mit intakter Gebärmutter, deren letzte natürliche Monatsblutung mindestens 12 Monate zurück liegt	142,35	18.989.490,00 – 21.608.730,00
		Angeliq®	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	233,60	31.162.240,00 – 35.460.480,00
		Activelle®	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	156,95	20.937.130,00 – 23.825.010,00
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der systemischen Hormontherapie wurde die gleiche Populationsgröße zu Grunde gelegt, wie für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ospemifen. Allerdings ist zu beachten, dass ein Teil der Population, die mit Ospemifen behandelt werden kann, nicht für eine systemische Hormontherapie infrage kommt.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.