

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ospemifen (Senshio[®])

Shionogi GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Wirkweise der SERMs in verschiedenen Geweben	12
Tabelle 2-4: Auszug aus in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen im Anwendungsgebiet VVA	15
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Steroidsynthese	7
Abbildung 2-2: Bindung an den Estrogenrezeptor	8
Abbildung 2-3: Estrogenrezeptoren ER α und ER β . (A) Schematische Darstellung der Domänen. (B) 3-dimensionale Struktur der Estrogenrezeptor-Komplexe	9
Abbildung 2-4: Histologisches Bild des Vaginalepithels in der reproduktiven Phase (links) und des Vaginalepithels bei erniedrigtem Estrogenspiegel (rechts)	10
Abbildung 2-5: Chemische Struktur von Ospemifen	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP-1	Activating Protein-1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C-Terminus	Carboxy-Terminus
DBD	DNA-Bindedomäne
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
ERE	Estrogen Response Elements
HT	Hormontherapie / Hormontherapien
LBD	Liganden-Bindungsdomäne
LH	Luteinisierendes Hormon
mg	Milligramm
NTD	N-terminale Regulatordomäne
NR3I	Nuclear Receptor Subfamily 3; Group I
PZN	Pharmazentralnummer
SERM	Selektiver Estrogenrezeptormodulator
SP-1	Stimulating Protein-1
VVA	Vulvovaginale Atrophie
WHI	Women's Health Initiative

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11164905	EU/1/14/978/002	60 mg	28 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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 (Shionogi Limited 2015).

Physiologischer Mechanismus des Estrogenrezeptors

Estrogene

Estrogene sind die bedeutendsten Sexualhormone der Frau und maßgeblich an der Modulation des weiblichen Zyklus beteiligt. Sie werden zu den Steroidhormonen gezählt, und es gibt drei physiologische Hauptformen, die im weiblichen Organismus synthetisiert werden: Estron, Estradiol und Estriol (Cui 2013). Estron und Estradiol spielen eine bedeutende Rolle bei der Regulierung der verschiedenen Phasen des weiblichen Zyklus, während Estriol ein wichtiges Hormon bei Steuerung des Ablaufs der Schwangerschaft ist. Außerhalb einer Schwangerschaft unterliegt der Estrogenspiegel natürlichen Schwankungen und ist an der Modulation der verschiedenen Stadien des weiblichen Zyklus beteiligt (Groothuis 2007). Nach der Menstruation induziert ein starker Anstieg des Estrogenspiegels beispielsweise die Regeneration und den Wiederaufbau des Endometriums (Sinchak 2012). Außerdem führt dies zur Ausschüttung des Luteinisierenden Hormons (LH) und bewirkt so die Ovulation und leitet die Gelbkörperreifung und die Lutealphase ein. Am Ende der Lutealphase sinkt der Estrogenspiegel und Menstruation und Follikelreifung werden eingeleitet. Darüber hinaus bewirkt Estrogen beispielsweise die Schleimbildung im Gebärmutterhals, die Elastizität der vaginalen Schleimhäute und eine Stärkung des Knochengewebes. Diese komplexe Wirkung von Estrogen wird durch die Interaktion mit spezifischen Estrogenrezeptoren vermittelt.

Synthetisiert wird Estrogen aus einem Androgen, das zuvor über ein Progestagen aus Cholesterol gebildet wurde (Abbildung 2-1) (Cui 2013). In dessen letztem Syntheseschritt übernimmt das Enzym Aromatase eine Schlüsselfunktion, indem das Androgen aromatisiert wird. Über diesen Mechanismus wird aus Androstendion Estron und schließlich Estradiol gebildet. Estriol hingegen ist ein Metabolit von Estron und Estradiol. Die Hauptsyntheseorte der Estrogene sind geschlechtsspezifische Gewebe wie Ovarien, Gelbkörper und während der Schwangerschaft die Plazenta. Estrogene können aber auch in der Nebennierenrinde, in der Leber, im Herzen, im Fettgewebe oder im Gehirn produziert werden.

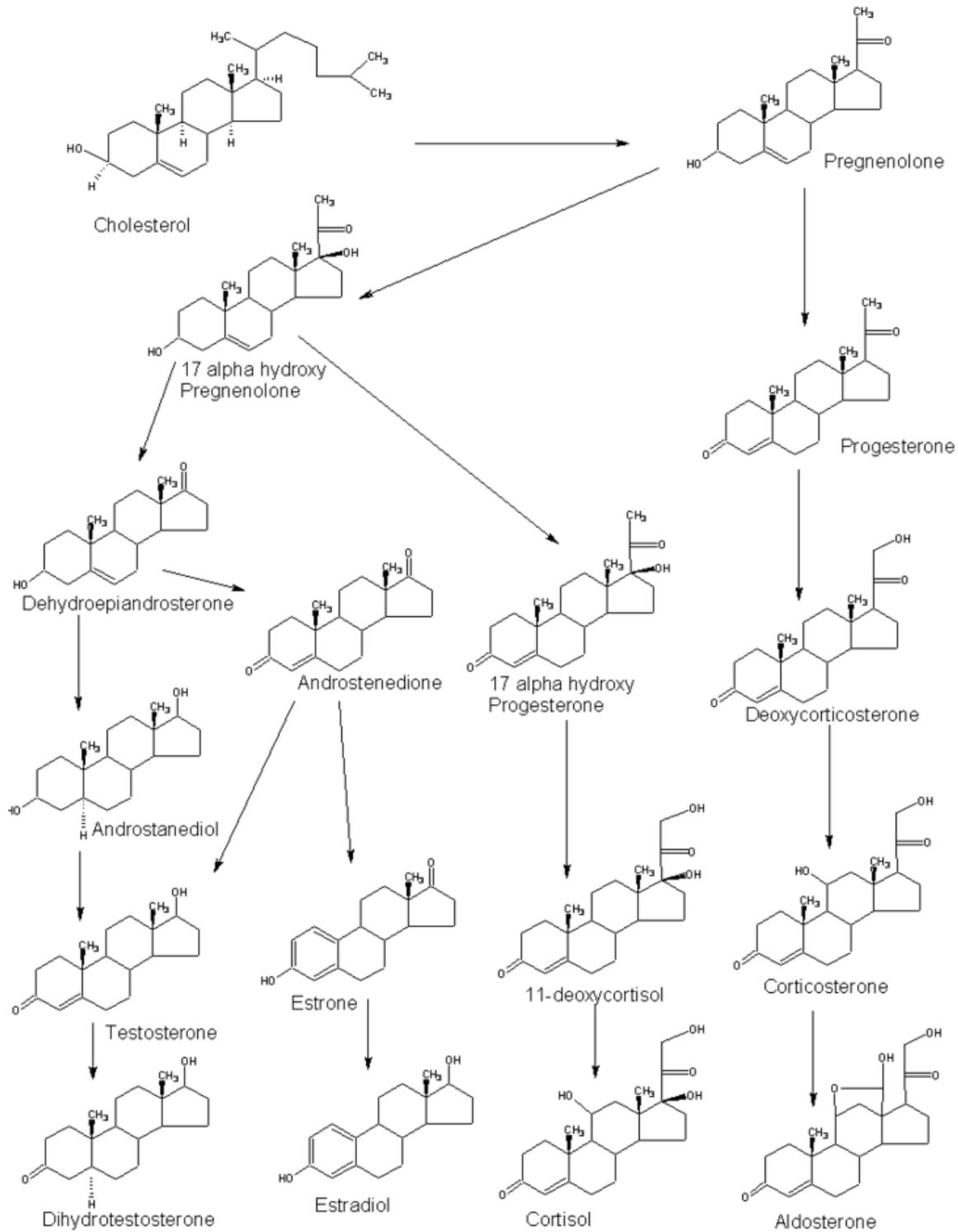


Abbildung 2-1: Steroidsynthese

Quelle: (Hägström 2014)

Estrogenrezeptoren

Grundsätzlich gibt es die Möglichkeit agonistischer und antagonistischer Bindung an den Estrogenrezeptor (Abbildung 2-2). Bei antagonistischer Bindung wird durch die Alpha-Helix der ligand-bindenden Domäne eine Bindung der Ko-Aktivatoren unmöglich. Diese Bindung wird hingegen bei einer agonistischen Bindung möglich (Brzozowski 1997).

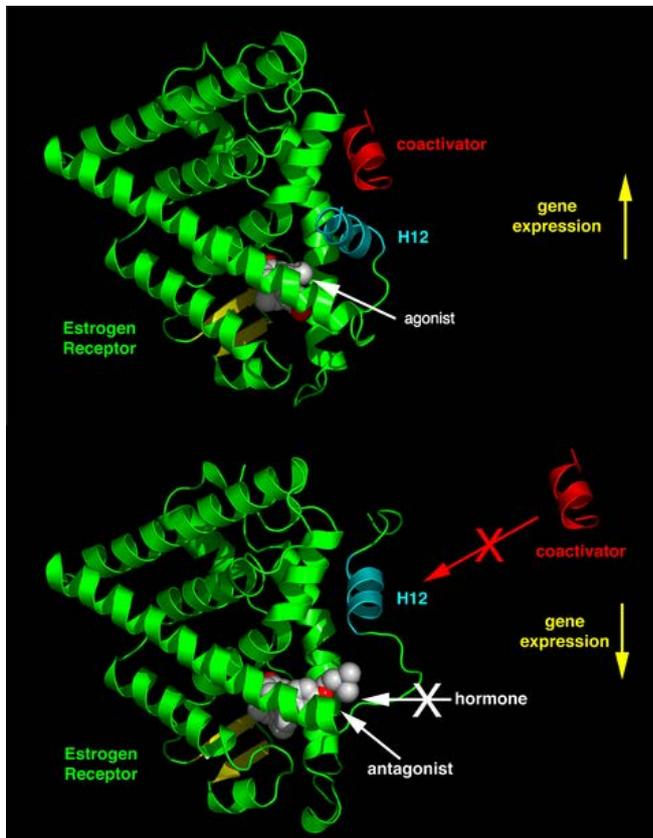


Abbildung 2-2: Bindung an den Estrogenrezeptor

Quelle: modifiziert nach (Brzozowski 1997)

Estron, Estradiol und Estriol binden an Estrogenrezeptoren. Diese gehören als Steroidrezeptoren zur Subfamilie der nuklearen Rezeptoren NR3I (Nuclear Receptor Subfamily 3; Group I) und werden durch Estrogen aktiviert (Kumar 2011). Steroidrezeptoren sind intrazelluläre, cytosolische Rezeptoren, die nach Bindung von Steroidhormonen die Signaltransduktion in der Zelle vermitteln. Sie fungieren nach Aktivierung und Eindringen in den Nukleus als Transkriptionsfaktoren. Nach heutigem Kenntnisstand existieren mit ER α (NR3A1) und ER β (NR3A2) zwei verschiedene humane Estrogenrezeptor-Isoformen, die eine für Steroidrezeptoren typische Proteindomänen-Struktur aufweisen (Abbildung 2-3) (Kumar 2011). Die Hauptstruktur bilden eine N-terminale Regulator-domäne (NTD), eine Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Bindedomäne (DBD) und eine Liganden-Bindungsdomäne (LBD). Die DBD und LBD sind durch eine flexible Struktur, die variable Hinge-Region, verbunden, und am Carboxy (C)-Terminus befindet sich eine weitere variable Domäne.

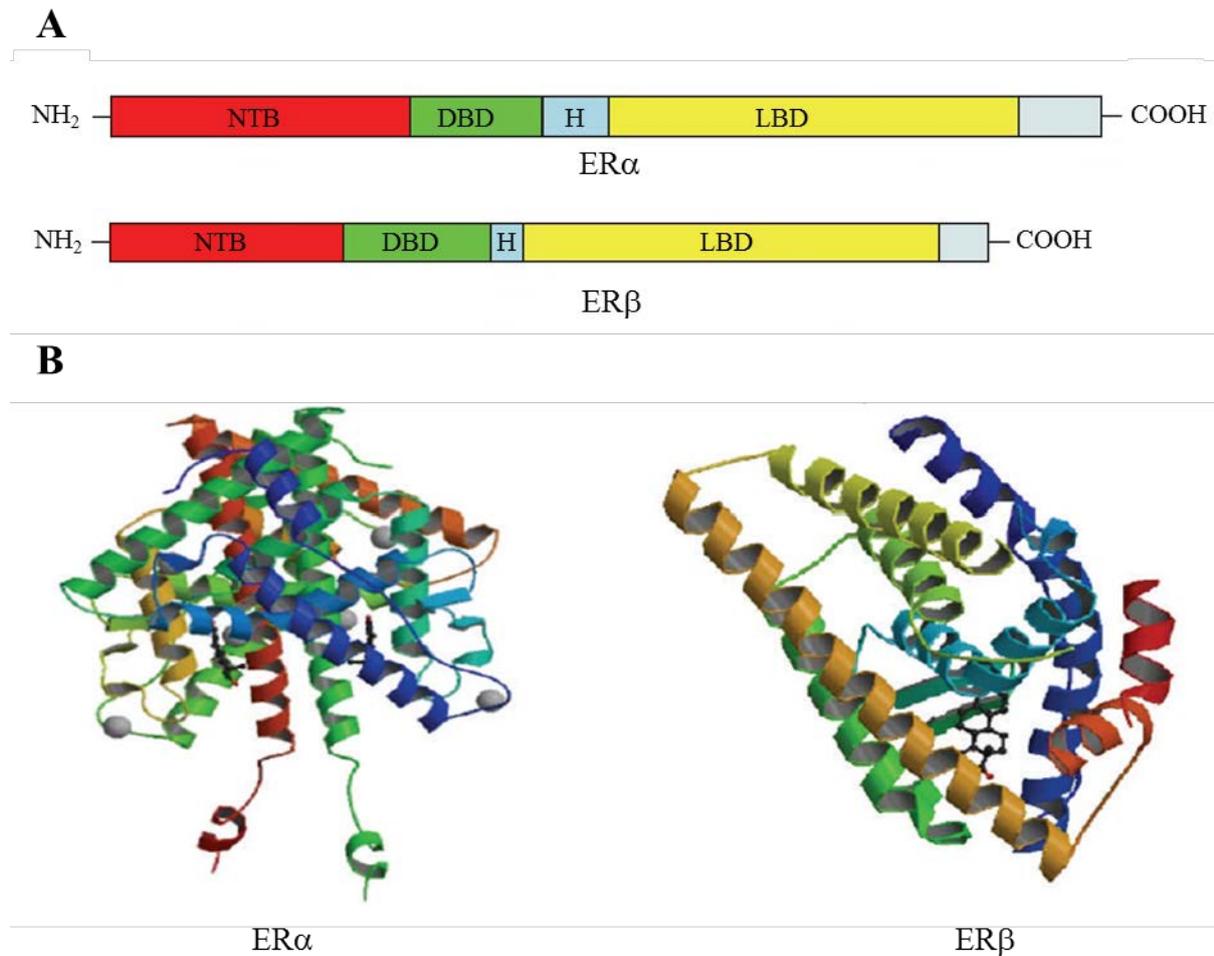


Abbildung 2-3: Estrogenrezeptoren ER α und ER β . (A) Schematische Darstellung der Domänen. (B) 3-dimensionale Struktur der Estrogenrezeptor-Komplexe

Quelle: modifiziert nach (Kumar 2011)

Die Bindung von Estrogen wird spezifisch über die LBD des Estrogenrezeptors vermittelt und bewirkt eine Konformationsänderung des Rezeptors (Kumar 2011). Dadurch wird eine Rezeptor-Dimerisierung über die LBD und DBD ermöglicht. Im Zellkern kann nun die hoch konservierte DBD über zwei Zinkfinger-Motive spezifische DNA-Sequenzen, sogenannte Estrogen Response Elements (ERE), binden und resultiert schließlich in der Modulation der Transkription eines spezifischen Genabschnitts. Darüber hinaus können weitere Transkriptionsfaktoren, beispielsweise Activating Protein-1 (AP-1) und Stimulating Protein-1 (SP-1), zu dem Estrogenrezeptor-DNA-Komplex rekrutiert werden und das Spektrum der estrogenabhängigen Gentransduktion erweitern (Zhao 2008).

Pathophysiologie bei Estrogenmangel im Klimakterium

Bei Frauen findet im Alter von durchschnittlich 45 bis 55 Jahren ein endokrinologischer Wechsel statt, der den Übergang zur Menopause einleitet. In der Perimenopause nimmt u. a.

die Ovarienaktivität ab und bedingt einen Rückgang bis hin zur Einstellung der Estrogen-Produktion, während gleichzeitig auch der Progesteron-Spiegel sinkt (Archer 2010). Insbesondere der Estrogenmangel führt zu zahlreichen körperlichen Veränderungen, die je nach Art und Ausprägung die Lebensqualität beeinträchtigen können. Hervorzuheben sind vasomotorische Störungen wie Hitzewallungen und VVA. Dabei ist die VVA von besonderer klinischer Relevanz, da die hiermit verbundene Symptomatik im Gegensatz zu vasomotorischen Störungen chronisch und progressiv verläuft. Unter der Diagnose VVA werden die Symptome vaginaler Trockenheit durch Verlust der Lubrikation, Blutungen nach Geschlechtsverkehr, Dyspareunie (Schmerzen bei sexueller Aktivität), Irritationen und Juckreiz der vaginalen Schleimhäute zusammengefasst (Mac Bride 2010). Außerdem treten vermehrt Harnwegsbeschwerden wie Blasenentzündungen, Dysurie oder auch Harndrang auf (Palacios 2015). In der reproduktiven Phase bildet das vaginale Plattenepithel eine dicke, feuchte Grenzschicht mit zahlreichen Schleimhautfalten. Der sinkende Estrogenspiegel verursacht eine verminderte Zellreifung des vaginalen Epithels, wodurch das Epithel immer dünner wird, der relative Anteil an Parabasalzellen zunimmt und im Gegenzug der relative Anteil an Superficialzellen abnimmt (Abbildung 2-4). Durch die verminderte Anzahl an Superficialzellen kommt es zu einer reduzierten Exfoliation dieser glykogenhaltigen Zellen. Glykogen spielt jedoch eine bedeutende Rolle in der Aufrechterhaltung des physiologischen, sauren vaginalen pH-Werts, da vaginale Laktobazillen Glykogen zu Laktat abbauen, wodurch der pH-Wert sinkt. Liegt weniger Glykogen vor, führt dies daher zu einer Erhöhung des pH-Werts. Diese wiederum führt zu einer Verminderung der Anzahl der Laktobazillen und einer pathologischen Zunahme anderer Bakterien (Streptokokken, Staphylokokken, coliforme und diptherioiden Bakterien). Diese Bakterien können symptomatische vaginale Infektionen und Entzündungen hervorrufen. Unbehandelt wird die Progression der vaginalen Veränderungen durch den voranschreitenden Estrogen-Mangel weiter verstärkt, wodurch die Lubrikation und Elastizität der vaginalen Schleimhäute weiter abnimmt. Langfristig kann dies zu einer fibrotischen Verengung der Vulva und Vagina und dadurch zu einem schmerzhaften Druckgefühl und Empfindsamkeit insbesondere bei sexueller Aktivität führen (Mac Bride 2010).



Abbildung 2-4: Histologisches Bild des Vaginalepithels in der reproduktiven Phase (links) und des Vaginalepithels bei erniedrigtem Estrogenspiegel (rechts)

Quelle: eigene Darstellung modifiziert nach (Sturdee 2010)

Es existiert Evidenz, dass VVA vermehrt bei Patientinnen mit Brustkrebs auftritt (Moegele 2013). Da Mammakarzinome häufig hormonrezeptorpositive Tumore sind und in diesem Fall mit Medikamenten wie Aromatasehemmern, die die Bildung von Estrogen hemmen, oder Estrogenrezeptorantagonisten wie Tamoxifen, Toremifen oder Fulvestrant, behandelt werden, bewirkt die Therapie auch unerwünschte VVA-Symptome. Die leitliniengemäße Behandlung der VVA mit einer Hormontherapie (HAT) ist bei diesen Patientinnen jedoch kontraindiziert (DGGG 2009), sodass hier aktuell keine effektiven Behandlungsoptionen für diese Patientengruppe vorhanden sind.

Wirkmechanismus der SERMs

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. Je nachdem, welche Ko-Faktoren gebunden werden, resultiert ein agonistischer oder antagonistischer Effekt am Rezeptor. Durch den agonistischen Effekt wird eine Estrogen-ähnliche Wirkung hervorgerufen (z.B. der Effekt von Raloxifen auf den Knochen oder der Effekt von Ospemifen auf das Vaginalepithel). Der antagonistische Effekt hingegen blockiert die Bindung von Estrogen an den Rezeptor und inhibiert so die transkriptionelle / translationelle Aktivität, welche aus der Bindung von Estrogen an seinem Rezeptor folgt (Rabe 2015).

Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels

Ospemifen (FC-1271a, (Deaminohydroxy-)Toremifen oder Z-2-(4-(4-chloro-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy-) Ethanol) (Abbildung 2-5) ist ein innovatives hormonfreies Medikament, welches den Estrogenrezeptor-abhängigen Signalweg in der Vagina aktiviert und die Symptome der VVA mildert.

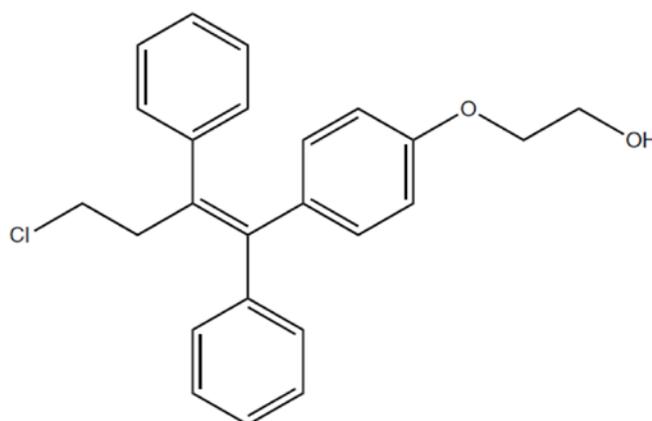


Abbildung 2-5: Chemische Struktur von Ospemifen.

Quelle: (Elkinson 2013)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Als Metabolit von Toremifen zählt Ospemifen zur Gruppe der Triphenylethylene der nicht-steroidalen SERMs und bindet an die Estrogenrezeptoren ER α und ER β (Abbildung 2-3) (Kangas 2013). Abhängig vom physiologischen Wirkort, des Estrogenrezeptor-Subtyps, der Ko-Faktoren und dem Vorhandensein von Estrogen, wirkt Ospemifen entweder agonistisch oder antagonistisch. Im Brustgewebe weisen Ospemifen und die anderen SERMs beispielsweise eine antagonistische Wirkung auf (Tabelle 2-3) und blockieren den estrogenabhängigen Signalweg. In Knochen und im vulvovaginalen Gewebe wirkt Ospemifen hingegen als Agonist und aktiviert den Estrogensignalweg. Bindet Ospemifen im vulvovaginalen Gewebe an den Estrogenrezeptor, werden aufgrund der agonistischen Wirkung daher estrogenabhängige Mechanismen, wie die zelluläre Reifung der vaginalen Epithelzellen und eine verstärkte Muzifikation (Schleimbildung), induziert. Letztlich bewirkt Ospemifen eine physiologische Verbesserung der durch den Estrogenmangel verursachten veränderten vaginalen Zellstruktur. Diese kommt durch eine Stärkung des vaginalen Epithelgewebes, eine Verringerung des relativen Anteils an Parabasalzellen und eine Erhöhung des relativen Anteils an Superfizialzellen, eine Absenkung des vaginalen pH-Werts und eine Zunahme der vaginalen Feuchtigkeit zum Ausdruck.

Tabelle 2-3: Wirkweise der SERMs in verschiedenen Geweben

	Knochen	Brust	Uterus	Vagina
Tamoxifen	+/- (Marttunen 1998; Powles 1996)	- (EBCTCG 1998)	+ (EBCTCG 1998)	N (Polin 2008)
Raloxifen	+ (Delmas 2002)	- (Cummings 1999)	N (Lufkin 1998)	N (Delmas 1997)
Bazedoxifen	+ (Miller 2008)	- (Pinkerton 2014)	- (Pinkerton 2014)	N (Pinkerton 2014)
Ospemifen	+ (Komi 2004; Komi 2006; Qu 2000; Soe 2013)	- (Berga 2013; Soe 2013; Wurz 2013)	N (Constantine 2015; Goldstein 2014; Simon 2013)	+ (Bachmann 2010; Portman 2013; Portman 2014)
Estrogen	+	+	+	+
+: agonistischer Effekt -: antagonistischer Effekt +/-: agonistischer Effekt bei postmenopausalen Frauen, antagonistischer Effekt bei prämenopausalen Frauen N: neutraler Effekt				

Im Gegensatz zu anderen SERMs weist Ospemifen eine hohe vaginale Gewebespezifität auf und zeigt keine antagonistischen Effekte auf die Vagina, weswegen Ospemifen für die Behandlung der VVA entwickelt wurde (Checa 2005; EMA 2014; Marttunen 2001; Parsons 2003). Ospemifen wirkt agonistisch an Estrogenrezeptoren im Knochen (Komi 2004; Komi 2006; Soe 2013), vor allem aber im vaginalen Epithel. Gleichzeitig weisen präklinische Daten auf einen antagonistischen Effekt im Brustgewebe hin, wodurch erklärt werden kann, dass die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendung von Ospemifen nicht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergeht (Berga 2013; Namba 2005; Qu 2000; Taras 2001; Wurz 2005; Wurz 2013). Darüber hinaus sind für Ospemifen bislang keine relevanten Wirkungen auf das Endometrium sowie das kardiovaskuläre System bekannt (Kangas 2013).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkstoffe, die neben Ospemifen zur Behandlung der VVA in Deutschland zugelassen sind

Gemäß der S3-Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. wird die VVA, sofern keine weitere Therapieindikation vorliegt (weitere behandlungsbedürftige Symptome des Klimakteriums), lokal mit einer Estrogentherapie behandelt (DGGG 2009). Diese Therapie basiert auf der Substitution des endogenen Estrogens durch exogen zugeführte Estrogene (Estradiol und Estriol). Hierbei können z.B. lokal zu applizierende Cremes oder Ovuli zum Einsatz kommen. Diese wirken homolog zum körpereigenen Estrogen, indem sie an den Estrogenrezeptor binden und die Transkription estrogenabhängiger Gene induzieren. In der Vagina bewirkt Estrogen so beispielsweise das Zellwachstum des vaginalen Epithels und führt zu einer gesteigerten Muzifikation.

Estradiol und Estriol können sowohl oral als auch lokal verabreicht werden. Bei der VVA sind die Symptome auf das vulvovaginale Gewebe abgegrenzt, weshalb eine lokale, vaginale Estrogenapplikation indiziert ist und durch die S3-Leitlinie der DGGG empfohlen wird (DGGG 2009). Allerdings gilt es zu bedenken, dass diese lokale Applikationsform für Patientinnen mit körperlichen Einschränkungen (z.B. bei Patientinnen, die einen Schlaganfall erlitten haben) unter Umständen nicht geeignet ist.

Eine orale, systemische Behandlung wird nur dann angewandt, wenn mehrere Symptome, die durch den Estrogenmangel verursacht werden, gleichzeitig behandelt werden sollen, wie z.B. Hitzewallungen und / oder zur Vorbeugung osteoporosebedingter Knochenbrüche.

Allerdings ist die Hormontherapie auf Grundlage von Erkenntnissen der Women's Health Initiative (WHI) umstritten, die im Zusammenhang mit einer HT u. a. ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs, Schlaganfälle, venöse thromboembolische Ereignisse und Ovarialkarzinome feststellte (Manson 2013; The WHI Steering Committee 2004; Writing Group WHI Investigators 2002). Das Risiko ist zwar bisher nur für den systemischen Einsatz der Estrogentherapie untersucht worden, über die gut durchblutete vaginale Schleimhaut in der lokalen Anwendung verfügt Estrogen allerdings auch über eine hohe systemische Verfügbarkeit (Labrie 2009). Deshalb sollte allgemein beim Einsatz von HT eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden und darauf geachtet werden, sowohl für den Beginn als

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (DGGG 2009).

Estradiol: (ATC-Code: G03CD03, G03CA03)

Estradiol ist ein natürlich vorkommendes Estrogen und durch eine sehr starke estrogen Wirkung das wichtigste Estrogen im weiblichen Zyklus. Nach Bindung an ER α - und ER β -Rezeptoren induziert Estradiol estrogenabhängige Mechanismen, wie die Stärkung des vaginalen Epithels, und mildert klimakteriumsbedingte Beschwerden. Für das Anwendungsgebiet VVA sind in Deutschland z.B. die Estradiol-Monopräparate Estring[®] (Vaginalring) und Linoladiol N[®] (lokal zu applizierende Creme) zugelassen (Dr. Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel 2015; Pharmazia GmbH 2015).

Estriol: (ATC-Code: G03CA04)

Auch Estriol gehört zu den natürlichen Estrogenen und ist ein Metabolit von Estradiol und Estron. Im Gegensatz zu Estradiol weist Estriol eine stark abgeschwächte estrogen Wirkung auf. Für die lokale Behandlung der VVA stehen in Deutschland die Estriol-Monopräparate, wie OeKolp[®] forte vaginalzäpfchen 0,5 mg, OeKolp[®]-Creme, OeKolp[®] Ovula 0,03 mg, Ovestin[®] oder Xapro[®] Creme zur Verfügung (Aspen Pharma Trading Limited 2015, Dr. Kade/Besins Pharma GmbH 2014a, 2014b, 2014c; Jenapharm GmbH & Co. KG 2014).

Estriol-Mikroorganismen-Kombipräparat: (ATC-Code: G03CC06)

Neben Estriol-Monopräparaten kann die VVA auch mit einem Kombipräparat aus Estriol und Mikroorganismen (Laktobazillen), wie Gynoflor[®], behandelt werden. Gynoflor[®] bewirkt einerseits eine estriolabhängige Symptomlinderung als auch eine physiologische Normalisierung des vaginalen pH-Werts (Pierre Fabre Pharma GmbH 2015). Durch Wachstum und Vermehrung der Laktobazillen werden einerseits pathogene Keime verdrängt, andererseits wird der pH-Wert gesenkt (Pierre Fabre Pharma GmbH 2015).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Auszug aus in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen im Anwendungsgebiet VVA

Substanz	ATC-Code*	Wirkstoffgruppe	Anwendungsgebiet und Wirkmechanismus
Estradiol (Estring®)	G03CD03	Estrogene	Vaginalring zur lokalen Hormonsubstitutionstherapie „Lokale Behandlung von durch Estrogenmangel verursachten postmenopausalen Beschwerden des Genitaltrakts, wie z. B. trockene Scheide, verursacht durch atrophische Vaginitis mit oder ohne Pruritus vulvae.“
Estradiol (Linoladiol® N)	G03CA03	Estrogene	Creme zur lokalen Hormonsubstitutionstherapie „Zur Behandlung von vaginaler Atrophie aufgrund von Estrogenmangel bei postmenopausalen Frauen.“
Estriol (OeKolp® forte Vaginalzäpfchen 0,5 mg / OeKolp® - Creme)	G03CA04	Estrogene	Lokale Hormonsubstitutionstherapie „Atrophische Erscheinungen am Genitale: Vulvovaginale Beschwerden (Pruritus, Brennen, trockene Scheide), Dyspareunie, atrophische Kolpitis und Vulvitis, Fluor bei Estrogenmangel, Zervizitis, Stenosierung der Vagina, Druck- und Dehnungszulzera der Vagina und Portio; Begleittherapie zur Behandlung vaginaler Infektionen.“
Estriol (OeKolp® Ovula 0,03 mg)	G03CA04	Estrogene	Lokale Hormonsubstitutionstherapie „Lokale Behandlung von vaginalen Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.“
Estriol (Ovestin®)	G03CA04	Estrogene	Lokale Hormonsubstitutionstherapie „Therapie (bei Estrogenmangel): – Entzündliche Veränderungen der Scheidenhaut mit Gewebeschwund (während und nach den Wechseljahren); – Schmerzen beim Geschlechtsverkehr wegen trockener Scheide; – Ausfluss bei Estrogenmangel; – Juckreiz an den Schamlippen; – Vor- und Nachbehandlung bei vaginalen Operationen; – Zusatzbehandlung bei vaginalen Entzündungen unterschiedlicher Ursache.“
Estriol (Xapro® Creme)	G03CA04	Estrogene	Lokale Hormonsubstitutionstherapie „Lokale Behandlung von vulvovaginalen Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.“
Estriol + Lactobacillus-acidophilus-Kulturyophilisat (Gynoflor®)	G03CC06	Estrogen-Mikroorganismen-Kombipräparat	Lokale Hormonsubstitutionstherapie und Regulierung des pH-Wertes mittels Laktobazillen „Atrophische Vaginitis bei postmenopausalen Frauen. Anschlussbehandlung nach antiinfektiver Therapie von Vaginalinfektionen (von z.B. bakterieller Vaginose, Trichomoniasis, Candidose), wenn nach Infektsanierung Symptome (z.B. Fluor) persistieren.“
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code			
Quelle: (Dr. Kade/Besins Pharma GmbH 2014a, 2014c; Dr. Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel 2015; Novo Nordisk Pharma GmbH 2014; Pharmazia GmbH 2015; Pierre Fabre Pharma GmbH 2015)			

Vergleich von Ospemifen mit anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe

Der SERM Ospemifen bindet an den Estrogenrezeptor und wirkt gewebespezifisch entweder agonistisch oder antagonistisch auf den estrogenabhängigen Signalweg. Bei der Behandlung der VVA bewirkt Ospemifen im vulvovaginalen Gewebe somit eine Verbesserung der vaginalen Zellstruktur sowie eine Linderung VVA-induzierter Symptome wie Dyspareunie und vaginale Trockenheit. Die Gewebespezifität unterscheidet Ospemifen signifikant von der Therapie mit Estradiol oder Estriol, welche im gesamten Körper (in allen Geweben) eine estrogen Wirkung aufweisen. Ospemifen bewirkt demzufolge im vulvovaginalen Gewebe und im Knochen einen Estrogen-agonistischen Effekt, während es in der Brust antagonistisch auf den Estrogenrezeptor wirkt. Im Vergleich zur HT ist daher mittels Ospemifen eine zielgerichtete hormonfreie Therapie der VVA möglich, welche auch bei einer systemischen Applikation auf das vulvovaginale Gewebe ausgerichtet ist. Im Gegensatz zu Estradiol und Estriol ist Ospemifen kein Steroidhormon, sodass die spezifischen Risiken, die mit Estrogen in Verbindung gebracht werden, unter Ospemifen nicht bestehen.

Andernfalls könnte man hier die Nennung der Risiken unter Ospemifen erwarten. So deuten Tiermodell-Studien und der SERM Klasseneffekt (antagonistische Wirkungen im Brustgewebe) auf kein erhöhtes Brustkrebsrisiko durch Ospemifen hin, im Gegensatz dazu liegt Evidenz vor, welche die systemische HT mit Brustkrebs assoziiert (DGGG 2009). Demzufolge kann Ospemifen – im Gegensatz zu Hormonpräparaten - auch bei Patientinnen mit abgeschlossener Brustkrebstherapie angewendet werden. Estrogen bewirkt eine Proliferation des Endometriums, weshalb eine Monotherapie bei Frauen mit intaktem Uterus kontraindiziert ist. In diesem Fall wird die Estrogentherapie mit einem Progestagen erweitert, um die endometriale Proliferation zu inhibieren. Dieses Vorgehen erhöht wiederum das Brustkrebsrisiko. Ospemifen hingegen wirkt nur schwach partiell agonistisch / antagonistisch auf den Estrogenrezeptor des Endometriums und führt nur bei wenigen Patientinnen zu einer leichten Verdickung des Endometriums ohne Hyperplasie. Ospemifen wird darüber hinaus oral verabreicht und grenzt sich von der vaginaltopischen Applikation estrogenhaltiger Cremes oder Vaginalinserts zur VVA-Behandlung ab. Insbesondere bewegungseingeschränkte Patientinnen (z.B. Patientinnen, die einen Schlaganfall erlitten haben) profitieren von der vereinfachten oralen Einnahme von Ospemifen.

Zusammenfassend steht mit Ospemifen daher nun erstmals eine effektive, hormonfreie Therapieoption zur Behandlung der mittelschweren bis schweren VVA für die oben genannten Patientengruppen zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	Nein	15.01.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Quelle: (Shionogi Limited 2015)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Informationen über das Anwendungsgebiet und das Datum der Zulassungserteilung wurden aus der Fachinformation Senshio[®] (Shionogi Limited 2015) entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung für die Abschnitte 2.1 und 2.2 erfolgte durch eine unsystematische Literaturrecherche und Freihandsuche sowie über die der Zulassung vom 15.01.2015 zugrunde liegenden und Shionogi Limited vorliegenden Dokumente. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen (Primärliteratur) aus der Literaturrecherche und der vorliegenden deutschen Fachinformation von Senshio[®] beschrieben.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Archer D. F. 2010. *Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy*. Menopause 17 (1), S. 194–203.
2. Aspen Pharma Trading Limited 2015. *Fachinformation Ovestin® 1 mg Creme: Stand November 2015*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 01.03.2016.
3. Bachmann G. A. und Komi J. O. 2010. *Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study*. Menopause 17 (3), S. 480–486.
4. Berga S. L. 2013. *Profile of Ospemifene in the Breast*. Reprod Sci 20 (10), S. 1130-6.
5. Brzozowski A. M., Pike A. C., Dauter Z. et al. 1997. *Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor*. Nature 389 (6652), S. 753-8.
6. Checa M. A., Garrido A., Prat M. et al. 2005. *A comparison of raloxifene and calcium plus vitamin D on vaginal atrophy after discontinuation of long-standing postmenopausal hormone therapy in osteoporotic women. A randomized, masked-evaluator, one-year, prospective study*. Maturitas 52 (1), S. 70–77.
7. Constantine G. D., Goldstein S. R. und Archer D. F. 2015. *Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program*. Menopause 22 (1), S. 36–43.
8. Cui J., Shen Y. und Li R. 2013. *Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain*. Trends Mol Med 19 (3), S. 197-209.
9. Cummings S. R., Eckert S., Krueger K. A. et al. 1999. *The effect of Raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial*. JAMA 281 (23), S. 2189-97.
10. Delmas P. D., Bjarnason N. H., Mitlak B. H. et al. 1997. *Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women*. N Engl J Med 337 (23), S. 1641-7.
11. Delmas P. D., Ensrud K. E., Adachi J. D. et al. 2002. *Efficacy of Raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial*. J Clin Endocrinol Metab 87 (8), S. 3609-17.
12. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) et al. 2009. *S3-Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062l_S3_Hormontherapie_in_der_Per-_und_Postmenopause_2009_abgelaufen.pdf, abgerufen am: 27.11.2015.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Dr. Kade/Besins Pharma GmbH 2014a. *Fachinformation OeKolp[®] forte Vaginalzäpfchen 0,5 mg: Stand Dezember 2014*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 1.3.2016.
14. Dr. Kade/Besins Pharma GmbH 2014b. *Fachinformation OeKolp[®] Ovula 0,03 mg: Stand Dezember 2014*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 1.3.2016.
15. Dr. Kade/Besins Pharma GmbH 2014c. *Fachinformation OeKolp[®]-Creme: Stand Dezember 2014*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 1.3.2016.
16. Dr. Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel 2015. *Fachinformation Linoladiol[®] N: Stand Januar 2015*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 30.09.2015.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Clarke M., Collins C. et al. 1998. *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. *Lancet* 351 (9114), S. 1451-67.
18. Elkinson S. und Yang L. P. H. 2013. *Ospemifene: First Global Approval*. *Drugs* 73 (6), S. 605-12.
19. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Assessment Report Duavive*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002314/WC500181564.pdf, abgerufen am: 01.03.2016.
20. Goldstein S. R., Bachmann G. A., Koninckx P. R. et al. 2014. *Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy*. *Climacteric* 17 (2), S. 173–182.
21. Groothuis P. G., Dassen H. H., Romano A. et al. 2007. *Estrogen and the endometrium: lessons learned from gene expression profiling in rodents and human*. *Hum Reprod Update* 13 (4), S. 405-17.
22. Häggström M. 2014. *Diagram of the pathways of human steroidogenesis*. Verfügbar unter: https://en.wikiversity.org/wiki/Wikiversity_Journal_of_Medicine/Diagram_of_the_pathways_of_human_steroidogenesis, abgerufen am: 01.03.2016.
23. Jenapharm GmbH & Co. KG 2014. *Fachinformation Xapro[®] Creme: Stand April 2014*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 1.3.2016.
24. Kangas L. und Unkila M. 2013. *Tissue selectivity of ospemifene: pharmacologic profile and clinical implications*. *Steroids* 78 (12-13), S. 1273–1280.
25. Komi J., Heikkinen J., Rutanen E. M. et al. 2004. *Effects of ospemifene, a novel SERM, on biochemical markers of bone turnover in healthy postmenopausal women*. *Gynecol Endocrinol* 18 (3), S. 152–158.
26. Komi J., Lankinen K. S., DeGregorio M. et al. 2006. *Effects of ospemifene and raloxifene on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women*. *J Bone Miner Res* 24 (4), S. 314–318.

27. Kumar R., Zakharov M. N., Khan S. H. et al. 2011. *The dynamic structure of the estrogen receptor*. J Amino Acids 2011 (ID 812540), S. 1–7.
28. Labrie F., Cusan L., Gomez J. L. et al. 2009. *Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women*. Menopause 16 (1), S. 30-6.
29. Lufkin E. G., Whitaker M. D., Nickelsen T. et al. 1998. *Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial*. J Bone Miner Res 13 (11), S. 1747-54.
30. Mac Bride M. B., Rhodes D. J. und Shuster L. T. 2010. *Vulvovaginal atrophy*. Mayo Clin Proc 85 (1), S. 87–94.
31. Manson J. E., Chlebowski R. T., Stefanick M. L. et al. 2013. *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials*. JAMA 310 (13), S. 1353-68.
32. Marttunen M. B., Cacciatore B., Hietanen P. et al. 2001. *Prospective study on gynaecological effects of two antioestrogens tamoxifen and toremifene in postmenopausal women*. Br J Cancer 84 (7), S. 897-902.
33. Marttunen M. B., Hietanen P., Tiitinen A. et al. 1998. *Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients*. J Clin Endocrinol Metab 83 (4), S. 1158-62.
34. Miller P. D., Chines A. A., Christiansen C. et al. 2008. *Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study*. J Bone Miner Res 23 (4), S. 525-35.
35. Moegele M., Buchholz S., Seitz S. et al. 2013. *Vaginal Estrogen Therapy for Patients with Breast Cancer*. Geburtsh Frauenheilk 73 (10), S. 1017-1022.
36. Namba R., Young L. J., Maglione J. E. et al. 2005. *Selective estrogen receptor modulators inhibit growth and progression of premalignant lesions in a mouse model of ductal carcinoma in situ*. Breast Cancer Res 7 (6), S. R881-9.
37. Novo Nordisk Pharma GmbH 2014. *Fachinformation Vagifem[®]: Stand Januar 2014*. Verfügbar unter: <https://imedikament.de/vagifem#fachinformation>, abgerufen am: 03.03.2016.
38. Palacios S., Castelo-Branco C., Currie H. et al. 2015. *Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide*. Maturitas 82, S. 308–313.
39. Parsons A., Merritt D., Rosen A. et al. 2003. *Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy*. Obstet Gynecol 101 (2), S. 346-52.
40. Pharmazia GmbH und Pfizer Pharma GmbH 2015. *Fachinformation Estring[®]: Stand Januar 2015*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 29.09.2015.

41. Pierre Fabre Pharma GmbH 2015. *Fachinformation Gynoflor®: Stand Januar 2015*.
Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 30.09.2015.
42. Pinkerton J. V. und Thomas S. 2014. *Use of SERMs for treatment in postmenopausal women*. J Steroid Biochem Mol Biol 142, S. 142-54.
43. Polin S. A. und Ascher S. M. 2008. *The effect of tamoxifen on the genital tract*. Cancer Imaging 8 (1), S. 135-45.
44. Portman D., Palacios S., Nappi R. E. et al. 2014. *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 78 (2), S. 91–98.
45. Portman D. J., Bachmann G. A. und Simon J. A. 2013. *Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy*. Menopause 20 (6), S. 623–630.
46. Powles T. J., Hickish T., Kanis J. A. et al. 1996. *Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women*. J Clin Oncol 14 (1), S. 78-84.
47. Qu Q., Zheng H., Dahllund J. et al. 2000. *Selective estrogenic effects of a novel triphenylethylene compound, FC1271a, on bone, cholesterol level, and reproductive tissues in intact and ovariectomized rats*. Endocrinology 141 (2), S. 809-20.
48. Rabe T., Bruyniks N., Merkle E. et al. 2015. *Selective Estrogen Receptor Modulators - an Update: Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine [DGGEF] and the German Professional Association of Gynecologists [BVF]*. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 12 (4), S. 287–317.
49. Shionogi Limited 2015. *Fachinformation Senshio® Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand Oktober 2015*. Data on file.
50. Simon J. A., Lin V. H., Radovich C. et al. 2013. *One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus*. Menopause 20 (4), S. 418–427.
51. Sinchak K. und Wagner E. J. 2012. *Estradiol signaling in the regulation of reproduction and energy balance*. Front Neuroendocrinol 33 (4), S. 342-63.
52. Soe L. H., Wurz G. T., Kao C.-J. et al. 2013. *Ospemifene for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy: potential benefits in bone and breast*. Int J Womens Health 5, S. 605–611.
53. Sturdee D. W., Panay N. und International Menopause Society Writing Group 2010. *Empfehlungen zum Vorgehen bei postmenopausaler vaginaler Atrophie, 1. Oktober 2010*. J Gynäkol Endokrinol 4 (4), S. 8–21.

54. Taras T. L., Wurz G. T. und DeGregorio M. W. 2001. *In vitro and in vivo biologic effects of Ospemifene (FC-1271a) in breast cancer*. J Steroid Biochem Mol Biol 77 (4-5), S. 271-9.
55. The Women's Health Initiative Steering Committee (The WHI Steering Committee), Anderson G. L., Limacher M. et al. 2004. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 291 (14), S. 1701-12.
56. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (Writing Group WHI Investigators), Rossouw J. E., Anderson G. L. et al. 2002. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 288 (3), S. 321-33.
57. Wurz G. T., Read K. C., Marchisano-Karpman C. et al. 2005. *Ospemifene inhibits the growth of dimethylbenzanthracene-induced mammary tumors in Sencar mice*. J Steroid Biochem Mol Biol 97 (3), S. 230-40.
58. Wurz G. T., Soe L. H. und DeGregorio M. W. 2013. *Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer*. Maturitas 74 (3), S. 220–225.
59. Zhao C., Dahlman-Wright K. und Gustafsson J. A. 2008. *Estrogen receptor beta: an overview and update*. Nucl Recept Signal 6, S. e003.