

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ospemifen (Senshio[®])

Shionogi GmbH

Modul 3A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	65
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	66
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	54
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	55
Tabelle 3-A: Ausgewählte Umfragen zur Symptomatik der Menopause	21
Tabelle 3-B: Herleitung der Anzahl post-menopausaler Frauen mit mittelschwerer bis schwerer VVA-Symptomatik in Deutschland.....	24
Tabelle 3-C: Herleitung der GKV-Zielpopulation	32
Tabelle 3-D: Herleitung der erwarteten mit Senshio [®] behandelten Patienten	60
Tabelle 3-E: Risk Management Plan.....	67

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best Supportive Care
DDD	Defined Daily Dose
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ET	Estrogentherapie
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HT	Hormontherapie / Hormontherapien
HAP	Herstellerabgabepreis
i.d.R.	in der Regel
IU	International Unit
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NAMS	The North American Menopause Society
pg	Picogramm
RKI	Robert Koch-Institut
SERM	Selektiver Estrogenrezeptor-Modulator / Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren
SGB	Sozialgesetzbuch
VVA	Vulvovaginale Atrophie
WHI	Women's Health Initiative
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Ospemifen 60 mg wird Best Supportive Care (BSC) benannt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 11.02.2016 fand ein Beratungsgespräch (gemäß § 7 Verfahrensordnung) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Klärung der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ statt (G-BA 2016).

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. Für dieses Anwendungsgebiet bestimmte der G-BA die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien:

- **Best Supportive Care** 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.

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 (G-BA 2016).

Die Shionogi GmbH folgt den Empfehlungen des G-BA und führt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens für Ospemifen gegenüber BSC. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel hat.

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 den 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 (DGGG 2009).

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 gewährleistet

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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen des Abschnitts 3.1.2 basieren auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA, das am 11.02.2016 stattfand (G-BA 2016).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. 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_Peri-_und_Postmenopause_2009_abgelaufen.pdf, abgerufen am: 27.11.2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-179*. Brief: Data on File.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 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 VVA in den Mittelpunkt gestellt. Dyspareunie als Teil der VVA ist eine sexuelle 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 positioniert wird.

Beschreibung der Erkrankung

Symptomatik und Krankheitsverlauf

Aus Sicht der Frau ist das Erleben der Menopause ein komplexes Zusammenspiel aus biologischen, sexuellen und sozialen Faktoren (Simon 2007). Veränderungen des Urogenitaltraktes- sowie vasomotorische Symptome infolge einer Abnahme des Estrogenspiegels zählen zur klassischen Symptomatik des Klimakteriums (ACOG 2004). Eine weitere Folge des verminderten Estrogenspiegels ist die VVA. Zu deren typischen Symptomen zählen vaginale Trockenheit, Irritationen, Juckreiz und Dyspareunie, begleitet von einem erhöhten Harndrang bis hin zur Inkontinenz. Selbst unter systemischer Estrogentherapie anderer durch das Klimakterium bedingter Symptome, bleiben bei 25,9 % der Frauen weiterhin Symptome einer VVA bestehen (Barnabei 2005). Da der verminderte Estrogenspiegel kennzeichnend für die Postmenopause ist, bleiben die für die Frau belastenden Symptome der VVA auch nach der Menopause bestehen.

Diese beeinflussen das Wohlbefinden der Frau negativ (Simon 2007). Das Management der VVA ist in vielerlei Hinsicht schwierig. Häufig wissen die betroffenen Frauen nur wenig über die Ursache ihrer Symptome und die möglichen Behandlungsoptionen (Nappi 2012; Nappi

2014). Dieser Umstand lässt sich darauf zurückführen, dass die betroffenen Frauen einerseits die mit der VVA einhergehenden Symptome als altersbedingte Veränderungen wahrnehmen, mit denen es zu leben gilt, und es Patientinnen andererseits unangenehm sein kann, die daraus resultierenden sexuellen Funktionsstörungen zu offenbaren und Hilfe in Anspruch zu nehmen (Barlow 1997; Sturdee 2010). Da die Diagnosestellung auf Basis der Symptom-Schilderung durch die Patientinnen erfolgt, ergibt sich eine medizinische Unterversorgung.

Die VVA kann sich zu jedem Zeitpunkt des weiblichen Lebenszyklus manifestieren, sofern eine Hypoestrogenämie vorliegt. Die Symptomatik setzt jedoch meistens während und vor allem nach dem Klimakterium ein. Es besteht umfassender Konsens darüber, dass die Prävalenz von VVA-Symptomen bei postmenopausalen Frauen bei etwa 50 % liegt (Levine 2008; Sturdee 2010).

Risikofaktoren und Pathogenese

Ursächlich für die VVA ist eine Hypoestrogenämie. Vor dem Einsetzen der Menopause liegt der Estrogenspiegel in Abhängigkeit vom weiblichen Zyklus bei etwa 80 bis 500 pg/ml und fällt in der Postmenopause meist unter 30 pg/ml (Gibbs 2008; Mac Bride 2010).

Estrogenrezeptoren sind im Körper in verschiedenen Geweben und auf verschiedenen Zelltypen zu finden. Im Urogenitaltrakt kommen diese auf den vulvovaginalen Epithelzellen, der Blase, der Urethra, der Beckenboden-Muskulatur und den endopelvischen Faszien vor.

Infolge des abnehmenden Estrogenspiegels in der Postmenopause degenerieren insbesondere diese estrogensensitiven Zellen, wodurch die vaginale Elastizität abnimmt, der vaginale Blutfluss verringert wird und vaginale Trockenheit folgt (Johnston 2004).

Weitere Risikofaktoren beeinflussen die Manifestation der VVA in der Postmenopause. Eine Umfrage mit 3.471 Frauen, die aktuell, in der Vergangenheit oder nie eine hormonelle Therapie ihrer menopausalen Symptome erfuhren, zeigte insgesamt, dass nicht sexuell aktive Frauen seltener von VVA Symptomen berichten. Dies lässt sich u.a. auch dadurch erklären, dass Dyspareunie per se nur bei sexueller Aktivität auftritt (Levine 2008; Santoro 2009).

Prognose

Die VVA nimmt einen graduellen Verlauf; die Symptomatik setzt zwar bereits in der späten Perimenopause ein (etwa 21 % der Frauen klagen über Symptome), verschlechtert sich aber im Laufe der Zeit weiterhin deutlich, sodass drei Jahre nach der Menopause etwa 47 % der Frauen betroffen sind (Dennerstein 2000). Ungleich den vasomotorischen Symptomen, die häufig über die Zeit abnehmen, nimmt die Atrophie, die die Vagina und den Urogenitaltrakt betrifft, häufig einen progressiven Verlauf. Eine Behandlung der Symptomatik ist in einer Vielzahl der Fälle erforderlich (Archer 2010), um Folgeerkrankungen, wie eine introitale Stenose oder eine resultierende sexuelle Dysfunktion zu vermeiden (Freedman 2008). In einigen Fällen kann diese Symptomatik sogar die frühen Symptome eines Endometriumkarzinoms maskieren (Bolton 1999). Als Standardtherapie gilt derzeit die lokale HT oder die Verwendung von Lubrikanzien (AkdÄ 2003; DGGG 2009).

Diagnose

Der Verdacht auf eine VVA basiert üblicherweise auf dem Alter der Patientin, einer anamnestisch bekannten Ovariectomie oder einem längerfristigen Ausbleiben der Menstruation und der vorliegenden charakteristischen von der Patientin berichteten Symptomatik (Castelo-Branco 2005).

Zudem wird die Diagnose VVA durch eine gynäkologische Untersuchung der Vulva und Vagina unterstützt. Bei der Untersuchung der Vulva wird in diesem Zusammenhang häufig eine Abnahme des Bindegewebes offensichtlich, die wiederum mit einer Größenabnahme der Labia majora korreliert. Die Labia minora können sogar gänzlich degenerieren. Eine Abnahme der vaginalen Epithelzellschicht sowie der Verlust der Rugae vaginales und eine blasse trockene Erscheinung der Vagina sind weitere Charakteristika der VVA. Ebenfalls können petechiale Hämorrhagien sichtbar sein. Als labordiagnostische Marker dienen ein vaginaler pH-Wert größer als 4,6 und ein vaginaler Reifungsindex, der auf eine Erhöhung des relativen Anteils basaler Zellen hindeutet (Mac Bride 2010).

Klassifikationsschemata

Für die VVA besteht kein wissenschaftlich anerkanntes Klassifikationsschema oder eine Einteilung nach Stadien. Eine mittelschwere bis schwere VVA liegt vor, sofern Arzt und Patientin die Ausprägung der Symptomatik entsprechend einstufen und eine Behandlungsbedürftigkeit feststellen.

Verlaufskontrolle

Bei einer unbehandelten VVA werden in der Regel keine Verlaufskontrollen durchgeführt. Im Falle einer HT ist der angestrebte Nutzen ins Verhältnis zu den Risiken, die auch bei kurzzeitiger Therapie zu Therapiebeginn auftreten können, zu setzen. Diese sind z. B.:

- Thromboembolische / kardiovaskuläre Ereignisse oder
- Brustkrebs und andere hormonsensitive Tumoren (z. B. Endometriumkarzinom).

Die Nutzen-Risiko-Abwägung sollte bei einer HT regelmäßig unter Einbeziehung der Patientin erfolgen (AkdÄ 2003). Zudem ist zu beachten, dass sowohl für den Beginn als auch die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden ist. Bei einem progressiven Krankheitsverlauf wie der VVA bedeutet das Absetzen der Therapie jedoch auch eine weitere Verschlechterung der Symptomatik.

Therapie der Erkrankung

Zur Therapie der VVA stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung:

- Lubrikanzien,
- lokale Hormontherapeutika (DGGG 2009; Johnston 2004) und

- systemische Hormontherapeutika, sofern weitere behandlungsbedürftige Symptome des Klimakteriums bestehen.

Lubrikanzien

Der regelmäßige Einsatz von Lubrikanzien eignet sich, um die lokale Symptomatik der VVA v.a. im Sinne der Trockenheit zu lindern. Es handelt sich jedoch um keinen kausalen, sondern einen rein symptomatischen Therapieansatz. Bei Lubrikanzien unterscheidet man zwischen länger wirksamen Befeuchtungsmitteln und kürzer wirksamen Gleitgelen und Cremes.

Ziel der Befeuchtungsmittel ist die konstante Befeuchtung der vaginalen Schleimhaut, wodurch unter anderem eine Linderung von VVA-assoziiertem vaginalen Juckreiz und Dyspareunie erzielt werden kann. Im Gegensatz dazu finden Gleitmittel und Cremes ausschließlich in Verbindung mit Geschlechtsverkehr Anwendung und verschaffen auch nur bei Symptomen eine Linderung, die mit dem Geschlechtsverkehr in Verbindung stehen. Zu nennen sind hier unter anderem Dyspareunie und Blutungen, die nach dem Geschlechtsakt auftreten können. Beide Untergruppen von Lubrikanzien besitzen keinen aktiven pharmazeutischen Wirkstoff („active pharmaceutical ingredient“) und führen daher nur zu einer vorübergehenden Verbesserung der vaginalen Symptomatik.

Lokale HT

Als medikamentöse Therapie der VVA wird eine lokale (vaginale) Monotherapie mit Estrogen empfohlen. Eine Kombinationstherapie mit Gestagenen wird hier in der Regel nicht empfohlen. In der S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Post-Menopause (HT)“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) heißt es hierzu: „Wenn eine symptomatische Vaginalatrophie die einzige Therapieindikation ist, soll eine lokale vaginale ET [Estrogenherapie] empfohlen werden“. Für diese Empfehlung konnte ein Konsens erzielt werden (DGGG 2009).

Das Ziel der lokalen HT ist es, durch den Einsatz lokal wirksamer Estrogenpräparate die atrophischen Veränderungen des Gewebes umzukehren und gleichzeitig die systemischen Wirkungen einer HT zu reduzieren (Johnston 2004).

In der Wirksamkeit ist die lokale HT den nichthormonellen Behandlungsmöglichkeiten überlegen. Dies wurde in einer Cochrane Analyse mit 19 RCTs und insgesamt 4.162 Patienten nachgewiesen (Suckling 2006). Dem schließt sich auch die The North American Menopause Society (NAMS) in ihrem Position Statement von 2012 an. Hier heißt es „ET [estrogen therapy] is the most effective treatment of moderate to severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy (eg. vaginal dryness, dyspareunia, and atrophic vaginitis)“ („ET [Estrogenherapie] ist die effektivste Behandlung mittelschwerer bis schwerer VVA-Symptome (z. B. Scheidentrockenheit, Dyspareunie und atrophische Vaginitis)“) (NAMS 2012).

Die lokale HT unterscheidet sich von der systemischen HT natürlich prinzipiell in der Art der Applikation und damit in dem Wirkungsausmaß auf die entsprechenden Zielgewebe. Die lokale HT wird direkt in der Vagina auf die betroffene Schleimhaut aufgetragen und wirkt in

erster Linie nur hier, was zur Folge hat, dass bei lokaler Applikation die Gesamtmenge an systemisch verabreichtem Estrogen im Vergleich mit der systemischen Therapie minimiert werden kann. Dementsprechend wiesen mit lokaler HT behandelte Frauen in pharmakokinetischen Untersuchungen niedrigere Plasmaspiegel an Estrogen auf, was auf ein günstigeres Risikoprofil lokaler HT im Vergleich mit systemischer HT hinweisen könnte (Eugster-Hausmann 2010; Santen 2002; Schmidt 1994). Jedoch gibt es bisher keine Studienergebnisse, die dieses erniedrigte Risiko belegen.

Systemische HT

Die deutsche S3-Leitlinie gibt an, dass eine lokale vaginale HT empfohlen wird, wenn eine symptomatische Vaginalatrophie die einzige Therapieindikation ist. Eine systemische HT kommt somit nicht in Frage, wenn VVA das einzige behandlungsbedürftige Symptom ist (DGGG 2009; Goldstein 2010; Sturdee 2010). Zudem müssen die Kontraindikationen für Patientinnen, die für eine lokale HT nicht in Frage kommen, sorgfältig geprüft werden, da diese in großen Teilen mit den Kontraindikationen der systemischen HT überlappen. Die verfügbaren Präparate (zur Monotherapie z. B. Estrifam[®] oder Liviella[®]) sind indiziert zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause (MSD Sharp & Dohme GmbH 2016; Novo Nordisk Pharma GmbH 2016). Behandlungsbedürftig sind in diesem Sinne klimakterische Symptome wie z. B. Hitzewallungen oder andere vasomotorische Folgen oder eine Osteoporose.

Zusammenfassung der therapeutischen Optionen

Die Erstlinientherapie bei VVA sind derzeit lokal applizierte Estrogene (Sturdee 2010). Diese kommen jedoch für einige Frauen aus den verschiedensten Gründen (z. B. klinische Kontraindikation für eine lokale HT wie Krebsrisikopatientinnen, Patientinnen mit hormonsensiblen Tumor in der Vergangenheit, körperliche Einschränkungen, die eine lokale Applikation unmöglich machen oder Unverträglichkeit / Nebenwirkungen) nicht in Frage (siehe Abschnitt 3.2.4). Ist eine lokale Estrogentherapie für die betroffenen Frauen keine Option, setzen viele Frauen ihre Hoffnungen in Lubrikanzien, die als Gleitmittel bestenfalls eine temporäre Symptomlinderung bieten und keine kausale Therapie darstellen. Zur Behandlung von VVA kommt systemische HT nur dann zum Tragen, wenn neben der VVA weitere behandlungsbedürftige Symptome vorliegen (DGGG 2009).

Insgesamt wird einem Teil der an den VVA-Symptomen leidenden Frauen keine adäquate, die Ursache adressierende Therapie zuteil. Dies betrifft in Deutschland ca. 200.000 unterversorgte Patientinnen. Somit besteht hier ein erheblicher Bedarf an neuen, effektiven nicht-hormonellen Behandlungsmöglichkeiten.

Charakterisierung der Zielpopulation

Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer (Patientin stuft die Symptomatik in ihrer Ausprägung und Behandlungsbedürftigkeit als solche ein) symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA wird auf die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit Bezug genommen.

Therapeutischer Bedarf

Mortalität

Mit der VVA selbst ist kein erhöhtes Mortalitätsrisiko verbunden.

Morbidität

Die derzeit verfügbaren Therapeutika zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA sind:

- Lubrikanzien,
- lokale HT (vaginale Estrogenpräparate) (Johnston 2004; Santoro 2009) und
- systemische HT, sofern weitere Symptome des Klimakteriums bestehen (Goldstein 2010; Sturdee 2010).

Die Verwendung von Lubrikanzien adressiert nicht die Ätiologie der VVA, sodass lediglich ein Teil der Symptome (z. B. Juckreiz, Irritationen und Dyspareunie) gelindert wird. Der lokalen HT liegt hingegen eine kausale Wirkweise zugrunde, sodass die für die VVA ursächliche Hypoestrogenämie gezielt behandelt wird. Auf diese Weise beeinflusst die Therapie auch die Atrophie des Gewebes und kehrt diese idealerweise sogar um. Allerdings bleiben auch bei der lokalen HT systemische Effekte nicht aus. Durch die rasche Absorption durch das vaginale Gewebe gelangt das verwendete Estrogen in den Blutkreislauf und wirkt trotz der geringen Konzentration systemisch. So ist eine häufige Nebenwirkung der lokalen HT beispielsweise Kopfschmerz, was auf eine systemische Wirkung schließen lässt. Die systemische HT bietet, wie die lokale Behandlung, einen kausalen Therapieansatz. Sie lindert die Symptomatik des Klimakteriums und wirkt dabei der Progression der VVA entgegen. Unter systemischer HT ist das Risiko einer malignen Erkrankung (Brust- oder Gebärmutterkrebs) oder thromboembolischer und kardiovaskulärer Ereignisse erhöht (Johnston 2004). Das Indikationsgebiet der systemischen HT ist die Behandlung von Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause (Mylan Healthcare GmbH 2015; Pfizer Pharma GmbH 2013). Selbst unter systemischer Estrogentherapie anderer durch das Klimakterium bedingter Symptome, bleiben bei 25,9 % der Frauen weiterhin Symptome einer

VVA bestehen (Barnabei 2005). Aber eine systemische HT kommt nicht in Frage, wenn VVA das einzige behandlungsbedürftige Symptom ist (DGGG 2009; Goldstein 2010; Sturdee 2010).

Sicherheit

Die Option einer Behandlung durch eine systemische HT birgt das Risiko thromboembolischer und kardiovaskulärer Ereignisse sowie ein erhöhtes Brustkrebsrisiko (AkdÄ 2003). Sicherheitsbedenken seitens der Patientin oder des behandelnden Arztes gelten daher als wesentlicher Grund des Verzichtes auf eine generelle HT bzw. für deren Abbruch (Santoro 2009). Daher ist eine systemische HT nur indiziert, wenn mehrere behandlungsbedürftige, klimakterische Symptome wie z. B. Hitzewallungen oder eine Osteoporose vorliegen.

Die lokale HT kommt ebenfalls für viele Frauen aufgrund der folgenden Faktoren nicht in Betracht:

- Es besteht eine Kontraindikation für Estrogene (z. B. aufgrund einer Vorgeschichte von Brustkrebs, anderen hormonsensitiven Tumoren oder leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen).
- Sie sind physisch nicht in der Lage vaginal zu applizierende Therapien anzuwenden (z. B. aufgrund verbleibender körperlicher Einschränkungen in Folge eines Schlaganfalls).
- Sie zeigen Nebenwirkungen bei Anwendung der lokalen HT.

Wenngleich systemische als auch lokale HT grundsätzlich eine unterschiedliche Form der Applikation darstellen, so sind die Kontraindikationen bei beiden Applikationsarten in großen Teilen überlappend. Eine Kontraindikation für eine der beiden Applikationsformen bedingt somit oft auch den Ausschluss der anderen – unabhängig von der Indikation.

Deckung des therapeutischen Bedarfes durch Ospemifen

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 (Archer 2010). Dies ist zum Teil die Folge der negativen Wahrnehmung einer HT (erhöhtes Risiko für Brustkrebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schlaganfälle). Überdies kostet es Patientinnen häufig große Überwindung, diese intimen Angelegenheiten mit ihrem Arzt zu diskutieren (Barlow 1997; Sturdee 2010).

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 (G-BA 2016).

Die systemische HT ist indiziert zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause (MSD Sharp & Dohme GmbH 2016; Novo Nordisk Pharma GmbH 2016) und

nicht für die ausschließliche Behandlung der VVA. Die lokale Therapie mit Estrogen kommt für Patientinnen mit einer Kontraindikation (oftmals 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 vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung durch diesen kausalen Therapieansatz entgegengewirkt werden (Shionogi 2013).

Die spezifische Wirkweise auf die vaginalen Estrogenrezeptoren lässt Ospemifen zu einer hormonfreien Behandlungsoption in der VVA-Therapie werden. Die einzelne, täglich eingenommene Tablette bietet eine neue, effektive Alternative zur bisherigen lokalen HT (Shionogi 2013).

Ospemifen ist ein innovativer Vertreter der Selektiven Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) und hat aufgrund seines selektiven Angriffspunkts an den Estrogenrezeptoren in Teilen agonistische bzw. antagonistische Effekte:

- in der Vagina: agonistischer Effekt auf das Vaginalepithel;
- im Skelett: agonistenähnliche Aktivität;
- im Uterus: schwache partiell agonistische / antagonistische Effekte;
- in der Brustdrüse: antagonistische Wirkung.

Wie oben aufgeführt, ist die Besonderheit von SERM, dass sie in manchen Körpergeweben eine Estrogen-antagonistische Wirkung haben. Hervorzuheben für Ospemifen ist z. B. die antagonistische Wirkung auf den Estrogenrezeptor der Brustdrüse, was darauf hindeutet, dass es hormonsensitiven Brustkrebs nicht fördert (EMA 2014).

Diese Wirkweise unterscheidet Ospemifen grundsätzlich von der Wirkweise von Estrogenen, die 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 hormonfreie Medikation gerade dann, wenn Estrogene nicht in Frage kommen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 (Shionogi Limited 2015).

Die Menopause ist definiert als die letzte spontane Menstruationsblutung im Leben einer Frau und kann rückwirkend, wenn nach einem Jahr keine Monatsblutungen mehr auftreten, als Zeitpunkt bestimmt werden. Der Zeitraum nach der Menopause wird als Postmenopause bezeichnet. In den westlichen Industriestaaten liegt das durchschnittliche Alter beim Erreichen der Menopause bei etwa 53 Jahren (Dratva 2009).

Die Menopause kann sowohl ein Bestandteil des natürlichen Alterungsprozesses als auch die Folge eines operativen Eingriffs sein. In letzterem Fall treten menopausale Symptome nur auf, wenn neben der Gebärmutter auch die Eierstöcke entfernt wurden (Ovariohysterektomie) oder diese ihre Funktion nicht mehr ausüben können.

Es liegen keine verlässlichen Daten zur Anzahl postmenopausaler Frauen in Deutschland vor, allerdings kann unter Einbezug des Durchschnittsalters eine grobe Abschätzung vorgenommen werden. Da die Verteilung um das Durchschnittsalter der Menopause einer Normalverteilung gleicht, erscheint die Einbeziehung aller Frauen im Alter von 53 Jahren und älter als ein legitimer Ansatz, um die Anzahl postmenopausaler Frauen in Deutschland zu bestimmen (Boldsen 1990; Greer 2003). Die Eurostat-Datenbank weist für das Jahr 2014 rund 16,4 Mio. Frauen mit einem Alter von 53 Jahren und älter aus (European Union 2016).

Zwischenfazit 1: Die Anzahl postmenopausaler Frauen in Deutschland kann im Jahr 2014 mit 16,4 Mio. angenommen werden.

Zur Prävalenz der VVA bei postmenopausalen Frauen liegen Daten aus Umfragen vor. Diese Ergebnisse zeigen, dass rund 69 % (Gass 2011) bis 98 % (Freedman 2008) aller postmenopausalen Frauen eine VVA aufweisen. Allerdings führt die VVA nicht bei allen betroffenen Frauen zu subjektiv wahrgenommenen Symptomen wie vaginaler Trockenheit oder Schmerz (Gass 2011). Da ohne Auftreten von Symptomen keine Behandlungsbedürftigkeit besteht und i.d.R. keine Diagnosestellung erfolgt, sollen im Folgenden diejenigen postmenopausalen Frauen identifiziert werden, bei denen die VVA symptomatisch ist. Die meisten Daten hierzu stammen aus Befragungen, die in großer Anzahl publiziert sind. Die folgenden Umfragen wurden im vorliegenden Kontext als am relevantesten eingestuft, da diese in europäischen Ländern und teilweise sogar in Deutschland durchgeführt wurden.

Tabelle 3-A: Ausgewählte Umfragen zur Symptomatik der Menopause

Umfrage	Methodik und Länder	Ergebnisse
European Menopause Survey 2005 (Genazzani 2006)	<ul style="list-style-type: none"> • Querschnitterhebung unter 4.201 postmenopausalen Frauen im Alter von 45 bis 59 Jahren, bei denen die Menopause nicht länger als 5 Jahre zurück liegt • Länder: Belgien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Spanien, Schweiz, UK • Standardisiertes Computer-unterstütztes Telefoninterview, durchgeführt von einem professionellen unabhängigen Marktforschungsinstitut 	<ul style="list-style-type: none"> • 29 % der Frauen berichteten vaginalen Schmerz / Trockenheit • In Deutschland waren es 19 % der befragten Frauen (niedrigster Wert) • In Spanien waren es 40 % der befragten Frauen (höchster Wert)
Women's Voices in the menopause – Umfrage (Nappi 2010)	<ul style="list-style-type: none"> • Umfrage unter 4.246 Frauen im Alter von 55 bis 65 Jahren • Länder: Schweden, Finnland, UK, USA, Kanada • Computer-unterstütztes Web-Interview durchgeführt vom Marktforschungsinstitut YouGov Zapera A/S 	<ul style="list-style-type: none"> • 39 % der postmenopausalen Frauen in der Kohorte berichteten mit der Menopause assoziierte vaginale Beschwerden
Vaginal Health: Insight, Views, and Attitudes (VIVA) (Nappi 2012)	<ul style="list-style-type: none"> • Umfrage unter 3.520 postmenopausalen Frauen im Alter von 55 bis 65 Jahren • Länder: Großbritannien, USA, Kanada, Schweden, Dänemark, Finnland, Norwegen • Quantitative, Internet-basierte Befragung unter Einsatz eines strukturierten Online-Fragebogens 	<ul style="list-style-type: none"> • 45 % der antwortenden Frauen berichteten eine Form eines vaginalen Symptoms der Menopause • Die Zahl variierte von 38 % in Schweden bis 51 % in den USA
EU REVIVE-Umfrage (Nappi 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Umfrage unter 32.384 Frauen im Alter von 45 bis 75 Jahren, davon waren 18.020 in der Postmenopause • Länder: Deutschland, Italien, UK, Spanien • Übersetzte und kulturell angepasste Online-Version des US REVIVE-Fragebogens 	<ul style="list-style-type: none"> • 21 % der postmenopausalen Frauen berichteten ein oder mehrere VVA-Symptome • In der original US REVIVE-Umfrage (8.081 postmenopausale Frauen) berichteten 38 % der Frauen VVA-Symptome und wurden als VVA-Kohorte identifiziert (Kingsberg 2013)

Die Anzahl der Frauen, die unter vaginaler Trockenheit leiden, nimmt im Verlauf der frühen zur späten Perimenopause zu (Dennerstein 2000). Weitere Symptome der VVA umfassen typischerweise Irritationen, Juckreiz, Ausfluss sowie bei sexuell aktiven Frauen Dyspareunie und andere sexuelle Dysfunktionen (Levine 2008; Sturdee 2010). Da immer mehr Frauen die Menopause erreichen und aufgrund der steigenden Lebenserwartung mehr Zeit ihres Lebens in der Postmenopause verbringen, steigt folglich auch die Prävalenz der symptomatischen VVA (Sturdee 2010).

Ungeachtet der Abweichungen zwischen den Umfragen aufgrund der unterschiedlichen Selektion der Befragungsteilnehmer (z. B. Internet vs. Telefon), den verschiedenen Ländern und Altersgruppen sowie des Selektionsbias (z. B. bei Befragungen, die nur Besuchern bestimmter Websites zugänglich waren), besteht umfassender Konsens darüber, dass die Prävalenz von VVA-Symptomen bei postmenopausalen Frauen bei etwa 50 % liegt (Parish 2013; Sturdee 2010).

In der EU REVIVE-Umfrage stand die Dyspareunie (wurde von 27 % der befragten Frauen in Deutschland, die bereits VVA-Symptome hatten, als Symptom angegeben (Nappi 2016)) in direktem Zusammenhang mit sexueller Aktivität, die ebenso wie die vaginale Trockenheit (wurde von 73 % der befragten Frauen in Deutschland, die bereits VVA-Symptome hatten, als Symptom angegeben (Nappi 2016)) häufiger während des Geschlechtsverkehrs wahrgenommen wurde (Gass 2011). Viele der Frauen in der EU REVIVE-Umfrage, die nicht länger über VVA-Symptome klagten und / oder keine Behandlung in Anspruch nahmen, hatten keinen Sex bzw. keinen Sexualpartner (Nappi 2015).

Das Alter ist wiederum ein starker Prädiktor für sexuelle Aktivität (Addis 2006). In den HT-Studien der Women's Health Initiative (WHI) waren 2/3 der Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren, die Hälfte der 60- bis 69-Jährigen sowie 1/3 der 70- bis 79-Jährigen sexuell aktiv (Nappi 2015).

Die meisten Studien schließen Frauen im Alter zwischen 45 bis 75 Jahren ein. Wird berücksichtigt, dass es zu einem Rückgang der sexuellen Aktivität bei Frauen über 80 Jahren kommt, erscheint es angemessen anzunehmen, dass 50 % der Frauen im Alter von 53 bis 80 Jahren die Population darstellen, die aktiv über eine VVA-Symptomatik klagt.

Eurostat weist für das Jahr 2014 rund 13,8 Mio. Frauen im Alter von 53 bis 80 Jahren in Deutschland aus (European Union 2016). Wird angenommen, dass bei 50 % von ihnen VVA-Symptome auftreten, kann von 6,9 Mio. postmenopausalen Frauen mit einer symptomatischen VVA in Deutschland ausgegangen werden.

Zwischenfazit 2: Von den 16,4 Mio. postmenopausalen Frauen in Deutschland im Jahr 2014 litten rund 6,9 Mio. an einer VVA-Symptomatik.

Viele Umfragen belegen, dass nicht alle Frauen, die an einer VVA-Symptomatik leiden, auch ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Dies beruht sicherlich auch darauf, dass erst ein bestimmter Grad der Ausprägung der Symptomatik erreicht sein muss, bevor sich die betroffenen Frauen an ihren Arzt wenden:

- In der VIVA-Umfrage berichteten 62 % der Frauen mittelschwere bis schwere Symptome (Nappi 2012).
- In der „Women’s Voices in the Menopause Survey“ berichteten 55 % der Interviewten mit vaginalem Unbehagen mittelschwere bis schwere Symptome (Nappi 2010).
- In der EU REVIVE-Umfrage stuften 74 % der befragten Frauen in Deutschland vaginalen Schmerz beim Sex und 53 % vaginale Trockenheit als störend oder sehr störend ein (Nappi 2015).

Insgesamt empfinden somit etwa 2/3 der Frauen ihre Symptome als mittelschwer bis schwer.

Dies korreliert mit den folgenden Ergebnissen, welche aus diversen Umfragen generiert werden konnten. Diese deuten darauf hin, dass nur 2/3 der Frauen mit VVA-Symptomen die Hilfe eines Facharztes in Anspruch nehmen (Nappi 2010, 2012; Nappi 2015). Tatsächlich ging aus der aktuellen EU REVIVE-Umfrage hervor, dass nur 64 % der Frauen in Deutschland ihre die Vulva und die Vagina betreffenden Gesundheitsprobleme mit einem Facharzt besprochen haben (Nappi 2016). Die Gründe hierfür waren unter anderem, dass die Symptome als Folge des natürlichen Alterungsprozesses angesehen wurden (42,6 %) oder dass diese als nicht schwer genug empfunden wurden (26,0 %). Die Einbindung eines Arztes bzw. Facharztes bei der Verordnung von Senshio[®] ist jedoch obligatorisch, da es sich um ein verschreibungspflichtiges Präparat handelt.

Fazit: Rund 64 % der 6,9 Mio. Frauen in Deutschland mit einer VVA-Symptomatik empfinden diese als mittelschwer bis schwer. Dies entspricht rund 4,4 Mio. Frauen in Deutschland.

Die nachfolgende Tabelle 3-B fasst die einzelnen Schritte zur Herleitung der Anzahl postmenopausaler Frauen in Deutschland mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA nochmals zusammen.

Tabelle 3-B: Herleitung der Anzahl postmenopausaler Frauen mit mittelschwerer bis schwerer VVA-Symptomatik in Deutschland

Herleitungsschritte	Anzahl im Jahr 2014
Postmenopausale Frauen in Deutschland insgesamt	16,4 Mio.
Davon im Alter von 53 bis 80 Jahren (sexuell noch aktiv)	13,8 Mio.
Davon mit VVA-Symptomatik (ca. 50 %)	6,9 Mio.
Davon mit mittelschweren bis schweren Symptomen, die als behandlungsbedürftig empfunden werden (ca. 64 %)	4,4 Mio.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da immer mehr Frauen die Menopause erreichen und aufgrund der steigenden Lebenserwartung mehr Zeit ihres Lebens in der Postmenopause verbringen, steigt folglich auch die Prävalenz der symptomatischen VVA. Innerhalb der nächsten 5 Jahre sind allerdings keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit^a)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit^a)
Ospemifen	154.000 – 175.300	133.400 - 151.800
<p>a: Die Unsicherheiten bzw. Spannen ergeben sich aus der nachfolgenden Berechnung der Zielpopulation. Es ist festzustellen, dass die Angaben insgesamt mit weiteren Unsicherheiten behaftet sind, die allerdings nicht quantifiziert werden können. Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird im folgenden Abschnitt durchgängig mit stark gerundeten Werten gerechnet.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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 (Shionogi Limited 2015). Von den 4,4 Mio. postmenopausalen Frauen in Deutschland, die eine mittelschwere bis schwere symptomatische VVA aufweisen (siehe Abschnitt 3.2.3), gilt es also diejenigen zu identifizieren, die für eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommen.

Die Fachinformation von Ospemifen enthält keine weiteren Angaben zur Eingrenzung der im Label enthaltenen Zielpopulation für die Therapie mit Ospemifen, auch wurden seitens der European Medicines Agency (EMA) keinerlei Angaben zur Charakterisierung der Zielpopulation für die Behandlung mit Ospemifen vorgenommen.

Daher wird im Folgenden die nachstehende Definition zugrunde gelegt.

Bei postmenopausalen Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA kann eine lokale vaginale Estrogentherapie aus den nachstehenden Gründen nicht in Frage kommen:

1. Es besteht eine bzw. es bestehen mehrere Kontraindikation(en) gegen lokale vaginale Estrogene, aber nicht gegen Senshio[®]. Hierzu zählen:
 - a. eine Vorgeschichte von Mammakarzinom (Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation: „[...] Daher soll Senshio zur Behandlung der VVA erst nach Abschluss der Mammakarzinom-Behandlung, einschließlich einer eventuellen adjuvanten Therapie, angewendet werden.“) (Shionogi Limited 2015),
 - b. eine Vorgeschichte von Endometriumkarzinom (Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ der Fachinformation: „[...] Verdacht auf oder aktives geschlechtshormonabhängiges Malignom (z. B. Endometriumkarzinom)“) (Shionogi Limited 2015) sowie
 - c. milde oder moderate Lebererkrankungen (Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation: „[...]Bei Patientinnen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich“) (Shionogi Limited 2015).
2. Es liegen körperliche Einschränkungen vor, beispielsweise aufgrund eines Schlaganfalls, welche die Anwendung einer lokalen Estrogentherapie unmöglich machen.
3. Die lokalen Estrogene haben Nebenwirkungen verursacht.

Basierend auf diesen Annahmen wird die Größe der Zielpopulation für die Therapie mit Ospemifen wie folgt hergeleitet. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Angaben zur Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet sind, die in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbar sind.

1. Kontraindikation(en)

a. Vorgeschichte von Mammakarzinom

Auch wenn Ospemifen bei Patienten mit einem Verdacht auf Mammakarzinom sowie mit laufender Brustkrebs-Behandlung (inkl. adjuvanter Therapie) kontraindiziert ist, so kann es nach Abschluss der Brustkrebs-Behandlung einschließlich der adjuvanten Therapie zur Behandlung der VVA eingesetzt werden (Shionogi Limited 2015).

Die meisten adjuvanten Therapien werden über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren gegeben, obwohl sich ein langsamer Trend zu zehn Jahren bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs erkennen lässt (Aebi 2011; Gradishar 2015). Nachfolgend werden allerdings für die Berechnung der Anzahl an Frauen, die eine Vorgeschichte von Mammakarzinom haben und deren adjuvante Therapie abgeschlossen ist, diejenigen einbezogen, deren Diagnose mindestens fünf Jahre zurückliegt.

Die 5–10-Jahres-Prävalenz (d.h. Frauen, deren Diagnose zwischen fünf und zehn Jahren zurückliegt) in Deutschland lag im Jahr 2003 bei 255,8 / 100.000. Die Prävalenz bei Frauen, deren Diagnose über zehn Jahre zurücklag, betrug 419,8 / 100.000 (Lutz 2003). Daraus ergibt sich für das Jahr 2003 eine Prävalenz von 675,6 / 100.000 Frauen, deren Mammakarzinom fünf Jahre und länger zurückliegt. Bei ca. 42 Mio. Frauen in Deutschland (European Union 2016) kann somit von 285.000 Frauen mit einer fünf Jahre und länger zurückliegenden Mammakarzinom-Diagnose ausgegangen werden. Es ist wahrscheinlich, dass die heutige Anzahl etwas höher ist, da die Überlebensraten bei Brustkrebs in den letzten Jahren weiter gestiegen sind (Holleczek 2012).

Die 5-Jahres-Prävalenz bei Brustkrebs wurde im Jahr 2004 auf 256.400 Frauen in Deutschland geschätzt, im Jahr 2011 lag dieser Wert bereits bei 315.600 Frauen und war somit um das 1,23-fache im Vergleich zu 2004 erhöht (RKI 2013). Es kann also angenommen werden, dass die Prävalenz bei Frauen, deren Brustkrebsdiagnose fünf Jahre und länger zurückliegt, ebenfalls um mindestens das 1,23-fache erhöht ist und somit bei etwa 350.600 liegt. Da seit 2009 ein leichter Rückgang der Brustkrebsinzidenz zu verzeichnen ist, kann davon ausgegangen werden, dass diese Anzahl heute noch gültig ist.

Die potenziell für eine Behandlung der VVA infrage kommende Population umfasst die 53- bis 80-Jährigen. Da aber 25,3 % der Frauen mit Brustkrebs über 75 Jahre sind und somit nicht mehr in die Zielgruppe fallen (Initialdiagnose vor mehr als fünf Jahren), verbleiben rund 261.900 Frauen in Deutschland, die Brustkrebs überlebt und eine adjuvante Therapie abgeschlossen haben.

Brustkrebs ist eine altersabhängige Erkrankung. In Deutschland erkranken innerhalb der Population der unter 75-Jährigen etwa 23,5 % in der Gruppe der unter 50-Jährigen (RKI 2015). Die verbleibenden 76,5 % sind bereits postmenopausal oder erreichen die Postmenopause innerhalb der nächsten Jahre. Als Konsequenz einer adjuvanten Therapie fallen etwa 70 % der Frauen in eine (vorzeitige) Menopause (Biglia 2003). So kann weiterhin angenommen werden, dass in der Gruppe der unter 50-Jährigen Brustkrebspatientinnen 16,5 % nach 5 Jahren postmenopausal sind. Insgesamt sind also etwa 93 % der Frauen, die eine Historie von Brustkrebs aufweisen, postmenopausal (243.600 Frauen).

Querschnittsumfragen lassen darauf schließen, dass auf den Estrogenmangel zurückzuführende Symptome, die bei 66 % aller in Brustkrebs-Therapie befindlicher Frauen auftreten, die häufigsten Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie darstellen (Biglia 2003). Bis zu 48 % der Frauen, die den Brustkrebs überlebt haben, klagen über vaginale Trockenheit (116.900 Frauen) (Couzi 1995).

Wird angenommen, dass von diesen Frauen rund 64 % ihren Arzt konsultieren, verbleiben ca. 74.800 Frauen in Deutschland, die an mittelschweren bis schweren VVA-Symptomen leiden, und nicht für eine lokale vaginale Estrogentherapie aufgrund einer Vorgeschichte von Mammakarzinom in Frage kommen, welche die adjuvante Therapie aber abgeschlossen haben.

Zwischenfazit: Es kann angenommen werden, dass derzeit etwa 74.800 postmenopausale Frauen in Deutschland leben, die an mittelschweren bis schweren VVA-Symptomen leiden, und nicht für eine lokale vaginale Estrogentherapie aufgrund einer Vorgeschichte von Mammakarzinom in Frage kommen, welche die adjuvante Therapie aber abgeschlossen haben.

b. Vorgeschichte von Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist die vierthäufigste Krebsart bei Frauen und der häufigste Krebs der weiblichen Genitalorgane in Deutschland. Bei Frauen unter 45 Jahren tritt er relativ selten auf und die höchste Inzidenzrate wird im Alter von 75 bis 79 Jahren erreicht (RKI 2013).

Die meisten Fälle des Endometriumkarzinoms werden bereits in frühen Stadien diagnostiziert, da anormale uterine Blutungen das Leitsymptom bei 90 % der Frauen sind. Der Behandlungsstandard sind eine vollständige Hysterektomie sowie eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie. Folglich sind alle Frauen nach einem solchen operativen Eingriff postmenopausal. Die Definition der optimalen adjuvanten Therapie eines Endometriumkarzinoms intermediärer Risikoklasse steht noch aus. Auch wenn es in den letzten Jahren gängige Praxis war, unterstützt die gegenwärtige Evidenz den Einsatz von Gestagen in der adjuvanten Therapie des Endometriumkarzinoms nicht (Colombo 2013).

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate beim Endometriumkarzinom liegt bei 72 % und ist somit deutlich höher als bei anderen Karzinomarten. Im Jahr 2010 lag die 5-Jahres-Prävalenz bei ca. 46.800 Frauen (RKI 2013) und im Jahr 2012 bei 41.788 Frauen (IARC 2016). Inzidenzrate und Prävalenz können als relativ konstant angenommen werden.

Um die Anzahl an postmenopausalen Frauen in Deutschland mit der Vorgeschichte eines Endometriumkarzinoms zu berechnen, wurde die 10-Jahres-Prävalenz aller Frauen im Alter von 0 bis 79 Jahren zugrunde gelegt, welche vom Robert Koch-Institut (RKI) zur Verfügung gestellt wird. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von rund 67.200 Frauen in Deutschland, die in den letzten zehn Jahren eine Vorgeschichte von Endometriumkrebs aufgewiesen haben (RKI 2010). Werden die gleichen Annahmen wie in Abschnitt 3.2.3 zugrunde gelegt, d.h. 50 % der Frauen haben VVA-Symptome (hier: 33.600 Frauen), von denen sich 64 % in ärztliche Behandlung begeben, so verbleiben 21.500 postmenopausale Frauen in Deutschland, die an mittelschweren bis schweren VVA-Symptomen leiden, und aufgrund der Vorgeschichte eines Endometriumkarzinoms nicht für eine lokale vaginale Estrogentherapie in Frage kommen.

Zwischenfazit: Es kann angenommen werden, dass derzeit etwa 21.500 postmenopausale Frauen in Deutschland leben, die an mittelschweren bis schweren VVA-Symptomen leiden, und für eine lokale vaginale Estrogentherapie aufgrund einer Vorgeschichte von Endometriumkrebs nicht in Frage kommen.

c. Leichte oder mittelschwere Leberinsuffizienz

Die Leberzirrhose ist das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung, in den Vorstufen handelt es sich zumeist um eine leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz. Die häufigsten Ursachen hierfür sind in Deutschland die alkohol- und nicht-alkoholbedingte Fettleber sowie Hepatitis B oder C (Wiegand 2013).

Die Prävalenz von chronischen Lebererkrankungen ist in Deutschland höher als in anderen westeuropäischen Ländern, was weitestgehend auf Alkoholmissbrauch zurückzuführen ist (GBE 1998). Obwohl es detaillierte Statistiken über Alkoholkonsum (Kraus 2014) und damit in Verbindung stehende Todesfälle sowie anderen schwerwiegenden Konsequenzen des Alkoholmissbrauchs gibt, sind nur sehr wenige Daten zu leichten bis mittelschweren Leberinsuffizienz im Zusammenhang mit Alkohol verfügbar. Der ICD-10-Code K70 „Alkoholische Leberkrankheit“, der den ICD-9-Code 571 ersetzt, differenziert nicht nach dem Schweregrad der Erkrankung. Allerdings ist dieser weiter aufgeschlüsselt in „Alkoholische Fettleber“, „Alkoholische Hepatitis“, „Alkoholische Fibrose und Sklerose der Leber“, „Alkoholische Leberzirrhose“, „Alkoholische Zirrhose“, „Alkoholisches Leberversagen“ sowie „Alkoholische Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet“ (WHO 2016).

Schätzungen zufolge leiden etwa 2 bis 3,2 Mio. Menschen in Deutschland an einer Alkohol-induzierten Lebererkrankung, von denen etwa 80 % Männer sind (GBE 1998). Daraus folgt, dass etwa 400.000 bis 640.000 Frauen betroffen sind. Rund 80 % der Leberversagen in Deutschland können auf Alkoholkonsum zurückgeführt werden (GBE 1998), somit sind für die verbleibenden 20 % andere Gründe ursächlich (Hämochromatose, Diabetes, Hepatitis C und B). Das bedeutet, dass in Deutschland insgesamt etwa 500.000 bis 800.000 Frauen an einem Leberversagen unterschiedlicher Ursache leiden.

Bei etwa 1/3 handelt es sich um eine schwere alkoholische Steatohepatitis (GBE 1998), so dass die Anzahl der Frauen mit einer leichten oder mittelschweren Erkrankung bei 333.300 bis 533.300 liegt. Da ein Leberversagen bei Patienten unter 25 Jahren selten ist und aufgrund der hohen Mortalitätsraten, die mit Alkohol-induziertem Leberversagen assoziiert werden, welches ebenfalls selten bei älteren Patienten (> 60 Jahren) auftritt, wird angenommen, dass der Anteil postmenopausaler Frauen mit leichtem bis mittelschwerem Leberversagen auf nicht mehr als 111.100 bis 177.800 geschätzt wird.

Werden die gleichen Annahmen wie zuvor zugrunde gelegt (50 % der postmenopausalen Frauen haben VVA-Symptome, von denen wiederum 64 % ihre Symptome als schwer genug einstufen, um einen Arzt zu konsultieren), führt dies zu ca. 35.600 bis 56.900 postmenopausalen Frauen in Deutschland, die an mittelschweren bis schweren VVA-Symptomen leiden, und aufgrund einer leichten bis mittelschweren Lebererkrankung nicht für eine lokale vaginale Estrogentherapie in Frage kommen.

Zwischenfazit: Es kann somit angenommen werden, dass derzeit etwa 35.600 bis 56.900 postmenopausale Frauen in Deutschland leben, die an mittelschweren bis schweren VVA-Symptomen leiden, und für eine lokale vaginale Estrogentherapie aufgrund einer leichten bis mittelschweren Leberinsuffizienz nicht in Frage kommen. In den Fachinformationen lokaler Hormonpräparate werden diese Patientinnen unter 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung) erwähnt. Für diese Patientinnen ist eine besondere ärztliche Überwachung wie z.B. engmaschige Kontrollen erforderlich und sollte bei akuten Lebererkrankungen oder zurückliegenden Lebererkrankungen solange durchgeführt werden, bis sich die relevanten Leberenzyme nicht normalisiert haben (Dr. Kade/Besins Pharma GmbH 2014b). Laut Aussage unserer Experten im Rahmen eines Advisory Boards finden diese Kontrollen statt, führen aber in der Praxis nur äußerst selten zu einer Dosisanpassung einer lokalen Hormontherapie. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Zielpopulation rein theoretisch für Senshio® in Frage kommt, aber in der Praxis eine sehr geringe Bedeutung hat und somit erheblich zu den geringeren Versorgungsanteilen beiträgt. Damit ist die Anzahl der postmenopausalen Frauen von 35.600 bis 56.900, die an mittelschweren bis schweren VVA-Symptomen leiden, und für eine lokale vaginale Estrogentherapie aufgrund einer leichten bis mittelschweren Leberinsuffizienz nicht in Frage kommen, stark überschätzt und somit auch die Zielpopulation von Senshio® überschätzt.

2. Körperliche Einschränkungen, bspw. aufgrund eines Schlaganfalls

Im Zusammenhang mit einem Schlaganfall sollte berücksichtigt werden, dass das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse mit anderen SERM wahrscheinlich erhöht ist. Dass ebenfalls ein erhöhtes Risiko mit Ospemifen besteht, kann nicht ausgeschlossen werden. Dies sollte bei der Verordnung von Ospemifen bei postmenopausalen Frauen mit einem vorangegangenen Schlaganfall oder damit in Verbindung stehenden signifikanten Risikofaktoren Berücksichtigung finden (Shionogi Limited 2015).

Für das Jahr 2014 werden 120.762 Hospitalisierungen in Deutschland aufgrund eines Schlaganfalls ausgewiesen (Destatis 2016). Die Inzidenz ist stark altersabhängig, wobei mehr als 50 % aller Schlaganfälle in der Altersgruppe 75 Jahre und älter auftreten (Kolominsky-Rabas 1998). Einer Veröffentlichung des RKI ist zu entnehmen, dass rund 49.600 Frauen in der Gruppe der 50- bis 59-Jährigen gezählt wurden (Busch 2013). Da der Anteil der Frauen über 53 Jahre in dieser Gruppe etwa 2/3 ausmacht, kann von 33.100 postmenopausalen Frauen ausgegangen werden, die bereits einen Schlaganfall erlitten. Zählt man die Prävalenz in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen (144.400) und der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen (295.200) hinzu, ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 472.700 Frauen.

Eine jüngere Untersuchung lässt darauf schließen, dass rund 50 % aller Schlaganfall-Patienten eine verbleibende körperliche Einschränkung aufweisen. Davon sind 20 % so schwer betroffen, dass eine Einweisung in ein Pflegeheim notwendig ist. Bei dieser Patientengruppe kann davon ausgegangen werden, dass eine Behandlung der VVA-Symptomatik nicht stattfindet (Fabres do Carmo 2015). Das bedeutet, dass 30 % der Schlaganfall-Patienten zwar eine körperliche Einschränkung aufweisen, aber mobil sind. Werden diese Daten auf Deutschland übertragen, so ergeben sich 141.800 postmenopausale Frauen mit einer körperlichen Einschränkung aufgrund eines Schlaganfalls.

Wissenschaftliche Untersuchungen haben ergeben, dass es bei bis zu 72,7 % der Patienten zu einem deutlichen Rückgang der sexuellen Aktivität nach einem Schlaganfall kommt (Carod 1999; Korpelainen 1999). Somit ergeben sich für Deutschland 38.700 Frauen, die nach einem Schlaganfall noch sexuell aktiv sind.

Werden die gleichen Annahmen wie in Abschnitt 3.2.3 zugrunde gelegt, d.h. 50 % der Frauen haben VVA-Symptome (hier: 19.400 Frauen), von denen sich 64 % in ärztliche Behandlung begeben, so verbleiben ca. 12.400 postmenopausale Frauen in Deutschland, die an mittelschweren bis schweren VVA-Symptomen leiden, und aufgrund einer körperlichen Einschränkung in Folge eines Schlaganfalls nicht für eine lokale vaginale Estrogentherapie in Frage kommen.

Zwischenfazit: Es kann somit angenommen werden, dass derzeit etwa 12.400 postmenopausale Frauen in Deutschland leben, die an mittelschweren bis schweren VVA-Symptomen leiden, und für eine lokale vaginale Estrogentherapie aufgrund einer körperlichen Einschränkung in Folge eines Schlaganfalls nicht in Frage kommen. Allerdings werden Patientinnen mit körperlichen Einschränkungen oder Behinderungen nicht als größere Zielgruppe gesehen. Diese Patientinnen sind in der gynäkologischen Praxis sehr selten.

3. Durch lokale Estrogene verursachte Nebenwirkungen

Die meisten bekannten Nebenwirkungen bei lokalen Estrogenen sind lokaler Art, obwohl auch Kopfschmerzen, Brustschmerzen, Hautausschlag und Abdominalschmerzen beschrieben wurden (Dr. Kade/Besins Pharma GmbH 2014a, 2014b). Aus der EU REVIVE-Umfrage lässt sich entnehmen, dass rund 0,8 % aller Frauen, die eine zuvor verschriebene lokale Estrogentherapie absetzten, dies aufgrund von lokalen Nebenwirkungen taten (Verschlimmerung der Symptome, Brennen etc.).

Von den 4,4 Mio. postmenopausalen Frauen in Deutschland, die aufgrund ihrer mittelschweren bis schweren VVA-Symptomatik einen Arzt konsultieren (siehe Abschnitt 3.2.3), bekommen rund 27,5 % ein verschreibungspflichtiges Produkt verordnet (Nappi 2016). In Deutschland haben somit rund 1,2 Mio. Frauen eine lokale Estrogentherapie von ihrem Arzt verschrieben bekommen. Bei einer Absetzquote von 0,8 % kann davon ausgegangen werden, dass rund 9.700 Frauen die lokale HT aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen.

Zwischenfazit: Es kann angenommen werden, dass derzeit etwa 9.700 postmenopausale Frauen in Deutschland leben, die an mittelschweren bis schweren VVA-Symptomen leiden, und für eine lokale vaginale Estrogentherapie aufgrund von Nebenwirkungen nicht in Frage kommen.

Im nächsten Schritt wurden die verschiedenen Teilpopulationen der Frauen, die für eine lokale Estrogentherapie nicht geeignet sind, addiert, so dass sich eine Gesamtpopulation von 154.000-175.300 ergibt.

Der Anteil der Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation wird auf Grundlage des Anteils der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet. Bei einer Gesamtbevölkerungsanzahl von 81.197.500 im Jahr 2014 (Destatis 2016) sowie einer Anzahl gesetzlich Versicherter in Höhe von 70.290.000 im Jahr 2014 (BMG 2015) ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 86,6 %. Mit diesem gerundeten Wert wurde im Folgenden weitergerechnet, so dass sich eine GKV-Zielpopulation von 133.400-151.800 ergibt.

Zusammenfassend berechnet sich die Anzahl der Zielpopulation in der GKV wie folgt:

Tabelle 3-C: Herleitung der GKV-Zielpopulation

Beschreibung	Anzahl
Vorgeschichte von Mammakarzinom	74.800
Vorgeschichte von Endometriumkarzinom	21.500
Leichte oder moderate Leberinsuffizienz	35.600 - 56.900
Körperliche Einschränkungen, bspw. aufgrund eines Schlaganfalls	12.400
Abbruch der lokalen HT aufgrund von Nebenwirkungen	9.700
Gesamt	154.000 – 175.300
Davon in der GKV versichert (86,6 %)	133.400 - 151.800

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ospemifen	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogen-therapie nicht in Frage kommt	beträchtlich	133.400 – 151.800

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Ospemifen behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurden aus der recherchierten Literatur und mittels händischer Literaturrecherche im Internet relevante Quellen zur Epidemiologie und Therapie der VVA selektiert. Des Weiteren wurden epidemiologische Daten recherchiert.

Um die GKV-Zielpopulation zu identifizieren, wurden die Definition der Zielpopulation, sowie die einschlägige epidemiologische Fachliteratur herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Addis I. B., Van Den Eeden S. K., Wassel-Fyr C. L. et al. 2006. *Sexual activity and function in middle-aged and older women*. *Obstet Gynecol* 107 (4), S. 755-64.
2. Aebi S., Davidson T., Gruber G. et al. 2011. *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 22 (Suppl 6), S. vi12-24.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians (ACOG) 2004. *Genitourinary tract changes*. *Obstet Gynecol* 104 (4 Suppl), S. 56S-61S.
4. Archer D. F. 2010. *Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy*. *Menopause* 17 (1), S. 194–203.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2003. *Auf einen Blick: Hormontherapie im Klimakterium: Empfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium - Kurzversion (Handlungsleitlinie)*. *Arzneiverordnung in der Praxis Sonderheft*, S. 1–4.
6. Barlow D. H., Cardozo L. D., Francis R. M. et al. 1997. *Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women*. *British journal of obstetrics and gynaecology* 104 (1), S. 87–91.
7. Barnabei V. M., Cochrane B. B., Aragaki A. K. et al. 2005. *Menopausal Symptoms and Treatment-Related Effects of Estrogen and Progestin in the Women's Health Initiative*. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 105 (5), S. 1063–1073.

8. Biglia N., Cozzarella M., Cacciari F. et al. 2003. *Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors*. *Maturitas* 45 (2003), S. 29-38.
9. Boldsen J. L. und Jeune B. 1990. *Distribution of age at menopause in two Danish samples*. *Hum Biol* 62 (2), S. 291-300.
10. Bolton P. J. und Selo-Ojeme D. O. 1999. *Endometrial adenocarcinoma: an unusual presentation with acute urinary retention secondary to haematocolpos*. *J Obstet Gynaecol* 19 (5), S. 553–554.
11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2015. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln -: Stand: Juni 2015*. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf, abgerufen am: 15.04.2016.
12. Busch M. A., Schienkiewitz A., Nowossadeck E. et al. 2013. *Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 656-60.
13. Carod J., Egido J., Gonzalez J. L. et al. 1999. *Poststroke sexual dysfunction and quality of life*. *Stroke* 30 (10), S. 2238–2239.
14. Castelo-Branco C., Cancelo M. J., Villero J. et al. 2005. *Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis*. *Maturitas* 52 Suppl 1, S. S46-52.
15. Colombo N., Preti E., Landoni F. et al. 2013. *Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 24 (Suppl 6), S. vi33-8.
16. Couzi R. J., Helzlsouer K. J. und Fetting J. H. 1995. *Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy*. *J Clin Oncol* 13 (11), S. 2737–2744.
17. Dennerstein L., Dudley E. C., Hopper J. L. et al. 2000. *A prospective population-based study of menopausal symptoms*. *Obstet Gynecol* 96 (3), S. 351-8.
18. 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.
19. 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.
20. Dr. Kade/Besins Pharma GmbH 2014b. *Fachinformation OeKolp[®]-Creme: Stand Dezember 2014*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 1.3.2016.

21. Dratva J., Gomez Real F., Schindler C. et al. 2009. *Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies*. *Menopause* 16 (2), S. 385-94.
22. Eugster-Hausmann M., Waitzinger J. und Lehnick D. 2010. *Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17β-estradiol vaginal tablets*. *Climacteric* 13 (3), S. 219–227.
23. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Assessment Report Senshio: International non-proprietary name: ospemifene - Procedure No. EMEA/H/C/002780/0000*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002780/WC500182777.pdf, abgerufen am: 01.03.2016.
24. European Union 2016. *Eurostat: German population data 2014*. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data/database>, abgerufen am: 03.03.16.
25. Fabres do Carmo J., Morelato R. L., Pinto H. P. et al. 2015. *Disability after stroke: a systematic review*. *Fisioterapia em Movimento* 28 (2), S. 407–418.
26. Freedman M. A. 2008. *Vaginal pH, Estrogen and Genital Atrophy*. *Menopause Management* 17 (4), S. 9–13.
27. Gass M. L., Cochrane B. B., Larson J. C. et al. 2011. *Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative*. *Menopause* 18 (11), S. 1160-71.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-179 (vorläufige Fassung)*. Brief: Data on File.
29. Genazzani A. R., Schneider H. P., Panay N. et al. 2006. *The European Menopause Survey 2005: women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy*. *Gynecol Endocrinol* 22 (7), S. 369-75.
30. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 1998. *Chronische Leberkrankheit und -zirrhose, Kapitel 5.22 [Gesundheitsbericht für Deutschland 1998]*. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=937, abgerufen am: 17.03.2016.
31. Gibbs R. S., Karlan B. Y., Haney A. F. et al. 2008. *Danforth's obstetrics and gynecology: Chapter 42 "Menopause", page 728*, 10. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
32. Goldstein I. 2010. *Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women*. *J Womens Health* 19 (3), S. 425–432.
33. Gradishar W. J., Anderson B. O., Balassanian R. et al. 2015. *Breast Cancer, Version 1.2016*. *J Natl Compr Canc Netw* 13 (12), S. 1475-85.

34. Greer W., Sandridge A. L. und Chehabeddine R. S. 2003. *The frequency distribution of age at natural menopause among Saudi Arabian women*. *Maturitas* 46 (4), S. 263-72.
35. Holleczek B. und Brenner H. 2012. *Trends of population-based breast cancer survival in Germany and the US: decreasing discrepancies, but persistent survival gap of elderly patients in Germany*. *BMC Cancer* 12, S. 317.
36. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2016. *Cancer incidence and prevalence ECO-IARC 2012: Estimated incidence and mortality for women in Germany, 2012*. Verfügbar unter: <http://eco.iarc.fr/eucan/Country.aspx?ISOCountryCd=276>, abgerufen am: 17.03.2016.
37. Johnston S. L., Farrell S. A., Bouchard C. et al. 2004. *The detection and management of vaginal atrophy*. *J Obstet Gynaecol Can* 26 (5), S. 503-15.
38. Kingsberg S. A., Wysocki S., Magnus L. et al. 2013. *Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey*. *J Sex Med* 10 (7), S. 1790–1799.
39. Kolominsky-Rabas P. L., Sarti C., Heuschmann P. U. et al. 1998. *A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months*. *Stroke* 29, S. 2501-6.
40. Korpelainen J. T., Nieminen P. und Myllyla V. V. 1999. *Sexual Functioning Among Stroke Patients and Their Spouses*. *Stroke* 30 (4), S. 715–719.
41. Kraus L., Pabst A., Gomes de Matos E. et al. 2014. *Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey: Tabellenband: Trends der Prävalenz des Alkoholkonsums, episodischen Rauschtrinkens und alkoholbezogener Störungen nach Geschlecht und Alter 1995-2012*. Verfügbar unter: http://ift.de/fileadmin/user_upload/Literatur/Berichte/ESA_2012_Medikamente-Kurzbericht.pdf, abgerufen am: 28.02.2016.
42. Levine K. B., Williams R. E. und Hartmann K. E. 2008. *Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women*. *Menopause* 15 (4 Pt 1), S. 661–666.
43. Lutz J. M., Francisci S., Mungo E. et al. 2003. *Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL Study*. *Annals of Oncology* 14 (2), S. 313–322.
44. Mac Bride M. B., Rhodes D. J. und Shuster L. T. 2010. *Vulvovaginal atrophy*. *Mayo Clin Proc* 85 (1), S. 87–94.
45. MSD Sharp & Dohme GmbH 2016. *Fachinformation Liviella®: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.03.2016.
46. Mylan Healthcare GmbH 2015. *Fachinformation Presomen® 28 compositum 0,3 mg/5 mg / - 0,6 mg/5 mg und Presomen® conti 0,6 mg/2 mg: Stand April 2015*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 29.09.2015.
47. Nappi R. E. und Kokot-Kierepa M. 2010. *Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy*. *Maturitas* 67 (3), S. 233-8.

48. Nappi R. E. und Kokot-Kierepa M. 2012. *Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey*. Climacteric 15 (1), S. 36–44.
49. Nappi R. E. und Palacios S. 2014. *Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause*. Climacteric 17 (1), S. 3–9.
50. Nappi R. E., Palacios S., Panay N. et al. 2015. *Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey*. Climacteric 19, S. 1–10.
51. Nappi R. E., Palacios S., Particco M. et al. 2016. *The REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) Survey in Europe: Country-Specific Comparisons of Postmenopausal Women's Perceptions, Experiences and Needs*: Manuskript für Maturitas. Data on File.
52. Novo Nordisk Pharma GmbH 2016. *Fachinformation Estrifam[®] 1 mg/2 mg Filmtabletten: Stand März 2016*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.03.2016.
53. Parish S. J., Nappi R. E., Krychman M. L. et al. 2013. *Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy*. Int J Womens Health 5, S. 437–447.
54. Pfizer Pharma GmbH 2013. *Fachinformation Climopax[®] 0,625 mg/2,5 mg und Climopax[®] 0,625 mg/5 mg: Stand Mai 2013*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 28.09.2015.
55. Robert Koch-Institut (RKI) 2010. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf;jsessionid=47B61E37068C48102CE4E72E2F534531.2_cid390?__blob=publicationFile, abgerufen am: 10.03.2016.
56. Robert Koch-Institut (RKI) 2013. *Krebs in Deutschland 2009/2010*, 9. Aufl. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=HP1fvVD_6Y8VCBGBGEVUCBBBoZhZGx9NZLciHlpHa_s,, abgerufen am: 10.03.2016.
57. Robert Koch-Institut (RKI) 2015. *Krebs - Breast cancer: ICD-10 C50*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/Breast_cancer/breast_cancer_node.html, abgerufen am: 17.03.2016.
58. Santen R. J., Pinkerton J. V., Conaway M. et al. 2002. *Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results*. Menopause 9 (3), S. 179–187.
59. Santoro N. und Komi J. 2009. *Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women*. J Sex Med 6 (8), S. 2133–2142.
60. Schmidt G., Andersson S. B., Nordle O. et al. 1994. *Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation*. Gynecol Obstet Invest 38 (4), S. 253–260.

61. Shionogi 2013. *Ospemifene CTD 2.5 clinical overview*. Data on file.
62. Shionogi Limited 2015. *Fachinformation Senshio® 60 mg Filmtabletten*
Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand Januar 2015. Data on file.
63. Simon J. A., Bouchard C., Waldbaum A. et al. 2007. *Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol* 109 (3), S. 588–596.
64. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2016. *Staat & Gesellschaft - Krankenhäuser - Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen bei Frauen: Vollstationär behandelte Patientinnen (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) in Krankenhäusern nach der ICD10 im Jahr 2014*. Verfügbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/20DiagnosenWeiblich.html>, abgerufen am: 13.04.2016.
65. Sturdee D. W., Panay N. und International Menopause Society Writing Group (IMS Writing Group) 2010. *Empfehlungen zum Vorgehen bei postmenopausaler vaginaler Atrophie*. *J Gynäkol Endokrinol* 4 (4), S. 8–21.
66. Suckling J., Lethaby A. und Kennedy R. 2006. *Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women*. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006 (4), S. CD001500.
67. The North American Menopause Society (NAMS) 2012. *The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society (NAMS)*. *Menopause* 19 (3), S. 257–271.
68. Wiegand J. und Berg T. 2013. *The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis*. *Dtsch Arztebl Int* 110 (6), S. 85-91.
69. World Health Organization (WHO) 2016. *International Classification of Diseases (ICD) 10 codes: Ch 11: Diseases of the digestive system (K00-K95): Diseases of Liver (K70-K77)*. Verfügbar unter: <https://icd.codes/icd10cm/chapter11>, abgerufen am: 23.03.2014.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Ospemifen behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ospemifen	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvo-vaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	kontinuierlich 1 mal täglich	kontinuierlich	365
Best Supportive Care	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvo-vaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	patientenindividuell unterschiedlich		
Systemische Hormontherapie				
<i>Estrogene</i>				
Estriol fem Jenapharm®	Frauen mit Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause	kontinuierlich	365	1
Estrifam®	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen	kontinuierlich	365	1
Liviella®	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	kontinuierlich	365	1
<i>Kombination Antiandrogen + Estrogen</i>				
Climen®	Frauen mit peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen	Zyklisch (1 Tablette täglich über 21 Tage, dann 7 Tage Einnahmepause)	273	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Kombination Gestagen + Estrogen</i>				
Climodien®	Postmenopausale Frauen mit intakter Gebärmutter, deren letzte natürliche Monatsblutung mindestens 12 Monate zurück liegt	kontinuierlich	365	1
Angeliq®	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	kontinuierlich	365	1
Activelle®	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	kontinuierlich	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ospemifen

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Fachinformation von Senshio® entnommen. Die Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung unterscheiden nicht zwischen unterschiedlichen Behandlungssituationen oder Behandlungszeiträumen.

Best Supportive Care

Die entsprechend der Vorgabe BSC durchgeführte Therapie ist patientenindividuell unterschiedlich. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Systemische Hormontherapie

Die Angaben zu den verschiedenen Behandlungsmodi wurden den Fachinformationen der Präparate Climen®, Climodien®, Estriol fem Jenapharm®, Angeliq®, Liviella®, Activelle® und Estrifam® entnommen (Jenapharm GmbH & Co. KG 2014a, 2014b, 2014c, 2015; MSD Sharp & Dohme GmbH 2016, Novo Nordisk Pharma GmbH 2016a, 2016b).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Ospemifen behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ospemifen	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt	kontinuierlich 1 mal täglich	365
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			
<i>Estrogene</i>			
Estriol fem Jenapharm®	Frauen mit Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause	kontinuierlich	365
Estrifam®	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen	kontinuierlich	365
Liviella®	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	kontinuierlich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Kombination Antiandrogen + Estrogen</i>			
Climen [®]	Frauen mit peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen	Zyklisch (1 Tablette täglich über 21 Tage, dann 7 Tage Einnahmepause)	273
<i>Kombination Gestagen + Estrogen</i>			
Climodien [®]	Postmenopausale Frauen mit intakter Gebärmutter, deren letzte natürliche Monatsblutung mindestens 12 Monate zurückliegt	kontinuierlich	365
Angeliq [®]	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	kontinuierlich	365
Activelle [®]	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ospemifen	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogen­therapie nicht in Frage kommt	365	60 mg	365 Tabletten 365 x 60 mg = 21.900 mg
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		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Systemische Hormontherapie				
<i>Estrogene</i>				
Estriol fem Jenapharm [®]	Frauen mit Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause	365	1 - 2 Tabletten für die ersten 2 Monate; danach ½ - 1 Tablette	212,5 - 425 Tabletten à 2 mg ^a
Estrifam [®]	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen	365	1 Tablette	365 Tabletten à 1 mg bzw. 2 mg
Liviella [®]	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	365	1 Tablette	365 Tabletten à 2,5mg
<i>Kombination Antiandrogen + Estrogen</i>				
Climen [®]	Frauen mit peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen	273	1 Tablette	273 Tabletten à 2 mg Estradiolvalerat für 11 Tage (13 mal); 2 mg Estradiolvalerat / 1 mg Cyproteronacetat für 10 Tage (13 mal)
<i>Kombination Gestagen + Estrogen</i>				
Climodien [®]	Postmenopausale Frauen mit intakter Gebärmutter, deren letzte natürliche Monatsblutung mindestens 12 Monate zurück liegt	365	1 Tablette	365 Tabletten à 2 mg Estradiolvalerat / 2 mg Dienogest
Angeliq [®]	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	365	1 Tablette	365 Tabletten à 1 mg Estradiol / 2 mg Drospirenon.
Activelle [®]	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt	365	1 Tablette	365 Tabletten à 1 mg Estradiol / 0,5 mg Norethisteronacetat
a: Die Berechnung erfolgte auf Basis der Annahme, dass der erste Therapieabschnitt („die ersten 2 Monate“) aus 60 Tagen und der zweite Therapieabschnitt („danach“) aus 305 Tagen (365 Tage – 60 Tage = 305 Tage) besteht.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Ospemifen

Die Angaben zum Verbrauch wurden der Fachinformation von Senshio[®] entnommen. Die DDD entspricht 60 mg.

Best Supportive Care

Die entsprechend der Vorgabe BSC durchgeführte Therapie ist patientenindividuell unterschiedlich. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Systemische Hormontherapie

Die Angaben zum Verbrauch wurden den Fachinformationen der Präparate Estriol fem Jenapharm[®], Estrifam[®], Liviella[®], Climen[®], Climodien[®], Angeliq[®] und Actiuelle[®] entnommen (Jenapharm GmbH & Co. KG 2014a, 2014b, 2014c, 2015; MSD Sharp & Dohme GmbH 2016, Novo Nordisk Pharma GmbH 2016a, 2016b).

Estriol fem Jenapharm[®]

Die Einnahme von 1 bis 2 Tabletten Estriol 2 mg fem JENAPHARM[®] soll täglich abends über mehrere Wochen erfolgen. Sowohl zu Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden. Anfänglich können hohe Dosen insbesondere zur Behandlung von Rückbildungserscheinungen an den Harn- und Geschlechtsorganen erforderlich sein. Spätestens nach 2 Monaten soll eine stufenweise Reduzierung auf eine Erhaltungsdosis von ½ bis 1 Tablette täglich erfolgen (Jenapharm GmbH & Co. KG 2014c).

Estrifam[®]

Eine Tablette wird täglich, ohne Unterbrechung, eingenommen. Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung menopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (Novo Nordisk Pharma GmbH 2016b).

Liviella[®]

Eine Tablette wird täglich, ohne Unterbrechung, eingenommen. Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung menopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (MSD Sharp & Dohme GmbH 2016).

Climen®

Eine Tablette ist täglich über 21 Tage unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Während der ersten 11 Tage wird täglich je eine weiße Tablette (2mg Estradiolvalerat), danach 10 Tage lang jeden Tag eine rosafarbene Tablette (2mg Estradiolvalerat, 1mg Cyproteronacetat) eingenommen. Anschließend erfolgt eine Einnahmepause von 7 Tagen (Jenapharm GmbH & Co. KG 2014a).

Climodien®

Eine Tablette wird täglich, ohne Unterbrechung, mit ausreichend Flüssigkeit, unzerkaut eingenommen (Jenapharm GmbH & Co. KG 2014b).

Angeliq®

Es wird jeden Tag eine Tablette eingenommen. Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, d. h. die nächste Packung folgt direkt ohne Pause (Jenapharm GmbH & Co. KG 2015).

Activelle®

Activelle® ist ein kontinuierlich kombiniertes Präparat zur HRT für Frauen mit intaktem Uterus. Es sollte ohne Einnahmepause täglich eine Activelle® Filmtablette, möglichst immer zur gleichen Tageszeit, eingenommen werden (Novo Nordisk Pharma GmbH 2016a).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ospemifen	73,95 (28 Tabletten)	68,69 (28 Tabletten)
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Systemische Hormontherapie ^a		
<i>Estrogene</i>		
Estriol fem Jenapharm [®]	<u>100 Tabletten à 2 mg</u> Apothekenabgabepreis / Festbetrag: 26,07 ^b	23,11
Estrifam [®]	<u>3 mal 28 Tabletten à 1 mg</u> Apothekenabgabepreis / Festbetrag: 18,22 ^b	15,88
	<u>3 mal 28 Tabletten à 2 mg</u> Apothekenabgabepreis / Festbetrag: 23,66 ^b	20,89
Liviella [®]	<u>3 mal 28 Tabletten à 2,5 mg</u> Apothekenabgabepreis: 89,12	83,02
<i>Kombination Antiandrogen + Estrogen</i>		
Climen [®]	<u>3 mal 21 Tabletten à 2 mg^c</u> Apothekenabgabepreis: 32,02	29,09
<i>Kombination Gestagen + Estrogen</i>		
Climodien [®]	<u>3 mal 28 Tabletten à 2 mg^d</u> Apothekenabgabepreis: 35,88	32,73
Angeliq [®]	<u>3 mal 28 Tabletten à 1 mg^e</u> Apothekenabgabepreis: 58,48	54,08
Activelle [®]	<u>3 mal 28 Tabletten à 1 mg^f</u> Apothekenabgabepreis: 39,38	36,04
<p>a: es wurde jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße gewählt</p> <p>b: Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §130 und 130a SGB V (Estriol fem Jenapharm[®] und Estrifam[®] sind in Festbetragsgruppen eingeordnet)</p> <p>c: Eine Packung beinhaltet 11 Tabletten à 2 mg Estradiolvalerat und 10 Tabletten à 2 mg Estradiolvalerat / 1 mg Cyproteronacetat</p> <p>d: Eine Tablette enthält 2 mg Estradiolvalerat / 2 mg Dienogest</p> <p>e: Eine Tablette enthält 1 mg Estradiol / 2 mg Drospirenon</p> <p>f: Eine Tablette enthält 1 mg Estradiol / 0,5 mg Norethisteronacetat</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ospemifen

Der Apothekenverkaufspreis von Ospemifen wurde auf Basis des Herstellerabgabepreises (HAP) berechnet. Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27.03.2014 (BGBl. I S. 261) geändert wurde, zusammen. Zum HAP hinzugerechnet wurden der Großhandelsaufschlag (3,15 % (maximal 37,80 €) plus 0,70 €), der Apothekenzuschlag (Apothekeneinkaufspreis plus 3 % plus 8,35 € plus 0,16 € aufgrund der Einbeziehung der Pauschale zur Finanzierung des Notdienstes ab 01.08.2013) sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 % (BMJV 2014). Zur Feststellung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die §§ 130 und 130a SGB V herangezogen (Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 1a SGB V und Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V: 1,77 €).

Best Supportive Care

Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Systemische Hormontherapie

Die Apothekenabgabepreise für die Präparate: Estriol fem Jenapharm[®], Estrifam[®], Liviella[®], Climen[®], Climodien[®], Angeliq[®] und Activelle[®] wurden der Lauer-Steuer entnommen (Stand Lauer-Steuer: 01.04.2016). Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden gemäß §130 und 130a SGB V berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Ospemifen behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ospemifen	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogen-therapie nicht in Frage kommt	Nicht zutreffend Laut Fachinformation 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 (Shionogi Limited 2015). Es ist davon auszugehen, dass die Nutzen-Risiko-Abwägung regelhaft im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchung erfolgt.		
Best Supportive Care	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogen-therapie nicht in Frage kommt	Nicht zutreffend		
Systemische Hormontherapie		Nicht zutreffend		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

Ospemifen

Für Ospemifen sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation zu berücksichtigen.

Best Supportive Care

Die entsprechend der Vorgabe BSC durchgeführte Therapie ist patientenindividuell unterschiedlich. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Systemische Hormontherapie

Es sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformationen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Ospemifen	Nicht zutreffend Laut Fachinformation 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 (Shionogi Limited 2015). Es ist davon auszugehen, dass die Nutzen-Risiko-Abwägung regelhaft im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchung erfolgt.
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Systemische Hormontherapie	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

Ospemifen

Für Ospemifen sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation zu berücksichtigen.

Best Supportive Care

Die entsprechend der Vorgabe BSC durchgeführte Therapie ist patientenindividuell unterschiedlich. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Damit variieren die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entsprechend.

Systemische Hormontherapie

Es sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformationen zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ospemifen	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogen-therapie nicht in Frage kommt	Nicht zutreffend Laut Fachinformation 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 (Shionogi Limited 2015). Es ist davon auszugehen, dass die Nutzen-Risiko-Abwägung regelhaft im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchung erfolgt.		
Best Supportive Care	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogen-therapie nicht in Frage kommt	Nicht zutreffend		
Systemische Hormontherapie	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogen-therapie nicht in Frage kommt	Nicht zutreffend		

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ospemifen	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogen-therapie nicht in Frage kommt	894,25 ^b	119.292.950,00 - 135.747.150,00
Best Supportive Care	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogen-therapie nicht in Frage kommt	patientenindividuell unterschiedlich	
Systemische Hormontherapie ^c			
<i>Estrogene</i>			
Estriol fem Jenapharm [®]	Frauen mit Estrogenmangel-symptomen nach der Menopause	48,88 – 97,75	6.520.592,00 – 14.838.450
Estrifam [®]	Postmenopausale Frauen mit Estrogenmangelsymptomen	<u>1 mg</u> 69,35	9.251.290,00 – 10.527.330,00
		<u>2 mg</u> 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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<i>Kombination Antiandrogen + Estrogen</i>			
Climen [®]	Frauen mit peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen	125,58	16.752.372,00 – 19.063.044,00
<i>Kombination Gestagen + Estrogen</i>			
Climodien [®]	Postmenopausale Frauen mit intakter Gebärmutter, deren letzte natürliche Monatsblutung mindestens zwölf 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: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</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> <p>c: 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>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Schätzung des erwarteten Versorgungsanteils für Ospemifen wird unter Berücksichtigung der folgenden Einflussfaktoren vorgenommen:

- **Versorgungskontext für VVA**
 - Versorgungssituation
 - Therapieabbrüche bei VVA
 - Einfluss von Steuerungsinstrumenten
 - weitere Neuzulassungen
- **Erwartete Versorgung mit Ospemifen**
 - Kontraindikationen und Therapieabbrüche
 - Patientenpräferenzen
 - Ambulanter und stationärer Bereich

Versorgungskontext für VVA

Versorgungssituation

Obwohl etwa jede zweite Frau nach der Menopause von VVA betroffen ist, wird VVA in der täglichen Praxis häufig nicht diagnostiziert; eine weiterführende Behandlung zur Linderung der Symptome bleibt damit aus (Archer 2010). Gründe für die vergleichsweise niedrige Diagnoserate sind vor allem die mangelnde Kommunikation zwischen Arzt und Patientin. Patientinnen scheuen sich, das Thema beim Arzt anzusprechen, da sie VVA zum einen als einen altersbedingten Zustand akzeptieren, mit dem es zu leben gilt bzw. ihnen nicht klar ist, dass VVA behandelt werden kann bzw. die Symptome nicht stark genug sind, um als behandlungsbedürftig eingestuft zu werden. Zum anderen kostet es Patientinnen häufig große Überwindung, die intimen Angelegenheiten mit ihrem Arzt zu diskutieren (Barlow 1997; Sturdee 2010). Da die Diagnosestellung VVA sich maßgeblich auf die Symptom-Schilderung durch die Patientinnen stützt, bleibt anzunehmen, dass aufgrund der fehlenden Kommunikation und der damit verbundenen fehlenden Diagnosestellung nur ein Bruchteil der tatsächlich betroffenen Patientinnen mit VVA diagnostiziert ist.

Die EU REVIVE-Umfrage hat gezeigt, dass in Deutschland etwa 27,5 % der Frauen, die ihren Arzt aufgrund von VVA-Symptomen aufsuchen, in irgendeiner Form ein verordnungsfähiges Produkt erhalten (Nappi 2016) Tabelle 3-D.

Die derzeit verfügbaren Therapeutika zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA sind:

- Lubrikanzien,
- lokale HT (vaginale Estrogenpräparate) (Johnston 2004, Santoro 2009) und
- systemische HT, sofern weitere Symptome des Klimakteriums bestehen.

Für Patientinnen aber, für die eine lokale HT aufgrund von Kontraindikationen (auch Nebenwirkungen) oder physischen Einschränkungen ungeeignet ist und keine weiteren

Symptome des Klimakteriums bestehen, gibt es zur Zeit keine erstattungsfähige, therapeutische Option.

Therapieabbrüche bei VVA

Patientinnen, die eine Therapie der VVA erfahren und aufgrund auftretender Nebenwirkungen bei der Durchführung der lokalen HT (z. B. Rötungen oder Juckreiz) die Therapie abbrechen, können bisher nur auf die Anwendung von Lubrikanzien zurückgreifen. Ein kausaler Therapieansatz steht diesen Patientinnen nicht zur Verfügung. Dies betrifft etwa 0,8 % der Frauen, die mit lokalen vaginalen Estrogenen behandelt werden. Patientinnen, die aufgrund physischer Einschränkungen nicht mehr befähigt sind, eine lokale Applikation vorzunehmen, müssen die lokale HT ebenfalls abbrechen.

Einfluss von Steuerungselementen

Gemäß der S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)“ der DGGG wird als medikamentöse Therapie der VVA eine lokale (vaginale) Monotherapie mit Estrogen empfohlen. Eine Kombinationstherapie mit Gestagenen wird hier in der Regel nicht empfohlen. Patientinnen, für die eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, werden in dieser S3-Leitlinie derzeit nicht berücksichtigt (DGGG 2009).

Weitere Neuzulassungen

Es besteht keine Kenntnis über weitere Neuzulassungen im Anwendungsgebiet der VVA. Weitere medikamentöse Therapieoptionen werden deshalb für die derzeitige Abschätzung der Versorgungsanteile von Ospemifen nicht berücksichtigt.

Erwartete Versorgung mit Ospemifen

Kontraindikationen und Therapieabbrüche

Bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Senshio[®] ist die Anwendung kontraindiziert. Weiterhin ist Senshio[®] kontraindiziert, sofern aktuell aktive oder anamnestic bekannte venöse thromboembolische Ereignisse, wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Netzhautvenenthrombose bekannt sind (Shionogi Limited 2015). Ungeklärte vaginale Blutungen, Verdacht auf oder die Behandlung eines Mammakarzinoms (auch adjuvant) sowie Verdacht auf oder Vorliegen eines aktiven geschlechtshormonabhängigen Malignoms (z. B. Endometriumkarzinom) sind ebenfalls Kontraindikationen für Senshio[®]. Patientinnen mit Anzeichen oder Symptomen einer Endometriumhyperplasie wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Senshio[®] bei diesen Patientinnen kontraindiziert ist (Shionogi Limited 2015).

In Studien der Phase II und III an 1.892 VVA-Patientinnen wurde die Therapie bei 5,7 % der mit Ospemifen und 1,8 % der mit Placebo behandelten Frauen aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen abgesetzt. Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag liegen hierzu noch nicht vor.

Daten zur Therapietreue aus den USA geben darüber hinaus einen Hinweis auf eine Compliance-Rate von etwa 30 % und eine Therapie-Adhärenz von ca. 2,8 Monaten.

Patientenpräferenzen

Mit der Einführung von Ospemifen steht erstmals für die alleinige Therapie der VVA eine wirksame, hormonfreie orale Option zur Verfügung, die auf einem neuartigen Wirkprinzip beruht. Obwohl durch die orale Einnahme von Ospemifen die Therapie für die Patientin vereinfacht wird, kann angenommen werden, dass der Paradigmenwechsel (systemische Therapie für lokales Problem) sowohl für Ärzte als auch Patientinnen zunächst eine Hürde darstellt.

Ambulanter und stationärer Bereich

In der Regel wird VVA nicht stationär behandelt. In der Fachinformation von Senshio® wird explizit aufgeführt, dass Ospemifen vier bis sechs Wochen vor einer geplanten Immobilisation der Patientin abgesetzt und die Therapie erst wieder aufgenommen werden soll, wenn die Patientin mobilisiert wurde. Für Ospemifen ist daher keine Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich notwendig.

Schlussfolgerung:

Unter Berücksichtigung der dargestellten Angaben zur Beschreibung des deutschen Versorgungskontextes wird von einem tatsächlichen Versorgungsanteil von 5 % im ersten Jahr und 10 % im zweiten Jahr der berechneten Zielpopulation ausgegangen.

Die signifikant geringeren Versorgungsanteile resultieren hauptsächlich aus der mangelnden Diagnose (Archer 2010) 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 (Ahrendt 2015, Barlow 2008, Sturdee 2010). 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 (Ahrendt 2015). Auch spiegelt sich eine Honorierung für eine zeitaufwendige Sexualberatung im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) nicht wider (Ahrendt 2015).

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. Patientinnen mit körperlichen Einschränkungen oder Behinderungen werden nicht als größere Zielgruppe gesehen. Diese Patientinnen sind in der gynäkologischen Praxis sehr selten.

Die Erfahrungswerte zu den Therapieabbrüchen schmälern zudem den Anteil der Patientinnen in der Zielpopulation.

Die in Tabelle 3-10 dargestellten Jahrestherapiekosten liegen folglich erheblich über den Kosten, die für die GKV durch Senshio® anfallen.

Die folgende Tabelle 3-D stellt die Herleitung der Patientenpopulation dar, die für eine Behandlung mit Senshio[®] angenommen wird. Sie wurde auf Basis der Annahme erstellt, dass in Deutschland etwa 27,5 % der Senshio[®] Zielpopulation (Tabelle 3-C) ein verordnungsfähiges Produkt erhalten. Darüber hinaus wurden die in diesem Abschnitt dargestellten Annahmen zu Versorgungsanteilen für das erste und zweite Jahr nach Markteinführung (5 % bzw. 10 %) mit einbezogen.

Tabelle 3-D: Herleitung der erwarteten mit Senshio[®] behandelten Patienten

Beschreibung	Anzahl
Vorgeschichte von Mammakarzinom	74.800
Vorgeschichte von Endometriumkarzinom	21.500
Leichte oder moderate Leberinsuffizienz	35.600 – 56.900
Körperliche Einschränkungen, bspw. aufgrund eines Schlaganfalls	12.400
Zwischensumme	144.300 – 165.600
davon mit verschreibungspflichtigem Produkt behandelt (27,5 %)	39.700 – 45.500
Abbruch der lokalen HT aufgrund von Nebenwirkungen	9.700
Gesamt	49.400 – 55.200
Davon in der GKV versichert (86,6 %)	42.800 – 47.800
Erwarteter Anteil der mit Senshio [®] behandelten Patienten im ersten Jahr nach Markteinführung (5 %)	2.100 – 2.400
Erwarteter Anteil der mit Senshio [®] behandelten Patienten im zweiten Jahr nach Markteinführung (10 %)	4.300 – 4.800

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Durch die erwarteten Versorgungsanteile ergeben sich erhebliche Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 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.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.3.1

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation von Senshio[®] herangezogen (Shionogi Limited 2015).

Abschnitt 3.3.2

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden aus der Fachinformation von Senshio[®] entnommen (Shionogi Limited 2015).

Abschnitt 3.3.3

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem Herstellerabgabepreis für Senshio[®], der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zur Verfügung gestellt wurde,
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014 (BMJV 2014),
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4

Die Angaben zu den Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Senshio[®] entnommen (Shionogi Limited 2015).

Abschnitt 3.3.5

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus der Fachinformation von Senshio[®] (Shionogi Limited 2015) zugrunde gelegt sowie die Angaben zu Kosten, zu berücksichtigende Rabatte (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz) und § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V). Außerdem wurde die in Abschnitt 3.2.3 berichtete Prävalenz zugrunde gelegt.

Abschnitt 3.3.6

Die Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Senshio[®] wurden internen Materialien von Shionogi entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Ahrendt H.-J. und Friedrich C. 2015. *Sexualmedizin in der Gynäkologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
2. Archer D. F. 2010. *Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy*. *Menopause* 17 (1), S. 194–203.
3. Barlow D. H., Cardozo L. D., Francis R. M. et al. 1997. *Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women*. *British journal of obstetrics and gynaecology* 104 (1), S. 87–91.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2014. *Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV)*. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>, abgerufen am: 28.02.2016.
5. 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_Peri-_und_Postmenopause_2009_abgelaufen.pdf, abgerufen am: 27.11.2015.
6. Jenapharm GmbH & Co. KG 2014a. *Fachinformation Climen[®] überzogene Tabletten: Stand August 2014*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.3.2016.
7. Jenapharm GmbH & Co. KG 2014b. *Fachinformation Climodien[®] 2/2 mg überzogene Tabletten: Stand September 2014*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 28.9.2015.
8. Jenapharm GmbH & Co. KG 2014c. *Fachinformation Estriol 2 mg fem JENAPHARM[®]: Stand April 2014*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.3.2016.

9. Jenapharm GmbH & Co. KG 2015. *Fachinformation Angeliq[®] 1 mg/2 mg Filmtabletten: Stand März 2015*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.3.2016.
10. Johnston S. L., Farrell S. A., Boucharde C. et al. 2004. *The detection and management of vaginal atrophy*. J Obstet Gynaecol Can 26 (5), S. 503-15.
11. MSD Sharp & Dohme GmbH 2016. *Fachinformation Liviella[®]: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.03.2016.
12. Nappi R. E., Palacios S., Particco M. et al. 2016. *The REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) Survey in Europe: Country-Specific Comparisons of Postmenopausal Women's Perceptions, Experiences and Needs: Manuskript für Maturitas*. Data on File.
13. Novo Nordisk Pharma GmbH 2016a. *Fachinformation Activelle[®]: Stand März 2016*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.03.2016.
14. Novo Nordisk Pharma GmbH 2016b. *Fachinformation Estrifam[®] 1 mg/2 mg Filmtabletten: Stand März 2016*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.03.2016.
15. Santoro N. und Komi J. 2009. *Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women*. J Sex Med 6 (8), S. 2133–2142.
16. Shionogi Limited 2015. *Fachinformation Senshio[®] 60 mg Filmtabletten* Stand Januar 2015. Data on file.
17. Sturdee D. W., Panay N. und International Menopause Society Writing Group (IMS Writing Group) 2010. *Empfehlungen zum Vorgehen bei postmenopausaler vaginaler Atrophie*. J Gynäkol Endokrinol 4 (4), S. 8–21.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik

Die Anwendung von Senshio[®] erfordert keine besonderen Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen und stellt keine besonderen Anforderungen an die verwendete Diagnostik (Shionogi Limited 2015).

Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Die Fachinformation von Senshio[®] enthält keine besonderen Anforderungen an die Behandlungsdauer, Infrastruktur oder spezielle Notfallmaßnahmen (Shionogi Limited 2015).

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.“ (Shionogi Limited 2015).

Interaktionen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ospemifen

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Senshio[®] mit starken / mäßigen CYP3A4-Inhibitoren sollte bei Patientinnen vermieden werden, bei denen aufgrund einer Genotypisierung oder aufgrund anamnestischer Daten / früherer Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten bekannt ist, dass es sich bei ihnen um schlechte CYP2C9-Metabolisiererinnen handelt, bzw. wenn ein solcher Verdacht besteht (Shionogi Limited 2015).

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 SERM, 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 (Shionogi Limited 2015).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Senshio[®] ist es erforderlich, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für das Arzneimittel vorlegt. Den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor (Shionogi Limited 2015).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV des EPAR ist nicht vorhanden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-E: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Zerebrovaskuläre Ereignisse	<p>Routine <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation</u> Das Risiko des Auftretens zerebrovaskulärer Ereignisse (bekannt durch andere SERM) soll bei der Anwendung berücksichtigt werden. Besondere Vorsicht ist geboten, sofern bei der Patientin bereits weitere Risikofaktoren bestehen.</p> <p>Zusatz Keine</p>
Untersuchungen der Gebärmutter Vaginale Blutungen Endometriumkarzinom	<p>Routine <u>Abschnitt 4.3 und 4.4 der Fachinformation</u> Bei ungeklärten vaginalen Blutungen, Verdacht auf bzw. Diagnose einer hormonabhängigen Krebserkrankung (z. B. Endometriumkarzinom) oder Symptomen einer Hyperplasie des Endometriums ist die Einnahme kontraindiziert. 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. Blutungen des Endometriums sollten ggf. unter Durchführung einer Biopsie untersucht werden.</p> <p>Zusatz Keine</p>
Venöse thromboembolische Ereignisse	<p>Routine <u>Abschnitt 4.3 und 4.4 der Fachinformation</u> Im Falle einer medizinischen Vorgeschichte venöser thromboembolischer Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder einer Venenthrombose der Retina) ist die Anwendung kontraindiziert. Sollten Symptome venöser thromboembolischer Erkrankungen während der Therapie auftreten, ist die Einnahme von Senshio® abubrechen und ein Arzt zu konsultieren.</p> <p>Zusatz Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Information zur Langzeitsicherheit	<p>Routine <u>Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation</u> In allen Fällen ist mindestens jährlich eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, und zwar unter Berücksichtigung von weiteren menopausalen Symptomen, Auswirkungen auf Gebärmutter- und das Brustgewebe, thromboembolischen und zerebrovaskulären Risiken. Die Behandlung mit Senshio® sollte nur so lange fortgesetzt werden, wie der Nutzen das Risiko überwiegt.</p> <p>Zusatz Keine</p>
Patienten mit einer Vorgeschichte pathologischer gynäkologischer Befunde	<p>Routine <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation</u> Klinische Daten zur Anwendung von Senshio® bei Patienten mit pathologischen gynäkologischen Befunden sind limitiert. Jede weitere gynäkologische Erkrankung muss adäquat therapiert werden.</p> <p>Zusatz Keine</p>
Patienten mit malignen Erkrankungen innerhalb von 10 Jahren vor Therapiebeginn (außer Basalzellkarzinom)	<p>Routine <u>Abschnitt 4.3 und 4.4 der Fachinformation</u> Bei Verdacht auf Brustkrebs bzw. Diagnose von Brustkrebs, Hyperplasie des Endometriums oder hormonabhängigen Krebserkrankungen (z. B. Endometriumkarzinom) ist die Anwendung von Senshio® kontraindiziert.</p> <p>Zusatz Keine</p>
Gleichzeitige Einnahme von SERM, Estrogenen oder Medikamenten mit estrogenen / antiestrogenen Wirkung	<p>Routine <u>Abschnitt 4.5 der Fachinformation</u> Die Anwendung von Senshio® mit Estrogenen oder anderen SERM (z. B. Tamoxifen, Toremifen, Bazedoxifen und Raloxifen) wurde nicht untersucht und eine gleichzeitige Anwendung ist nicht empfohlen.</p> <p>Zusatz Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Klinische Konsequenzen bei der Anwendung von Ospemifen und starken CYP3A und CYP2C9 Inhibitoren	<p>Routine <u>Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation</u> Bei der Anwendung von Senshio[®] mit Fluconazol ist vorsichtig geboten. Eventuell muss die Behandlung mit Senshio[®] unterbrochen werden.</p> <p>Bei der gemeinsamen Anwendung von Medikamenten, die als moderate / starke CYP3A und CYP2C9 Inhibitoren wirken und Senshio[®] ist Vorsicht geboten. Sie soll 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.</p> <p>Zusatz Keine</p>
Mögliche Unwirksamkeit als Konsequenz der gleichzeitigen Einnahme von Ospemifen und CYP2C9 Aktivatoren und starken CYP3A Aktivatoren	<p>Routine <u>Abschnitt 4.5 der Fachinformation</u> Vor der gleichzeitigen Einnahme von CYP2C9 Aktivatoren / starken CYP3A Aktivatoren (z. B Carbamazepin, Phenytoin, Rifabutin) und Senshio[®] wird gewarnt, da diese zu einer Verminderung der klinischen Wirksamkeit führen kann.</p> <p>Zusatz Keine</p>
Schwere Leberfunktionsstörungen	<p>Routine <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation</u> Es gibt keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Die Anwendung ist nicht empfohlen.</p> <p>Zusatz Keine</p>
Allergische Reaktionen	<p>Routine <u>Abschnitt 4.3 und 4.8 der Fachinformation</u> Bei Allergien gegen die Wirksubstanz oder eine der anderen enthaltenen Substanzen ist die Anwendung kontraindiziert.</p> <p>Zusatz Keine</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Fachinformation von Senshio[®] sowie Informationen aus dem EPAR beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorgaben der EMA und bilden entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt (EMA 2014; Shionogi Limited 2015).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Assessment Report Senshio: International non-proprietary name: ospemifene - Procedure No. EMEA/H/C/002780/0000*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002780/WC500182777.pdf, abgerufen am: 01.03.2016.
2. Shionogi Limited 2015. *Fachinformation Senshio[®] 60 mg Filmtabletten* Stand Januar 2015. Data on file.