

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ospemifen (Senshio[®])

Shionogi GmbH

Modul 4 A

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

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Stand: 25.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	63
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	87
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	89
4.3.1.3.1.1 Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 – RCT.....	89
4.3.1.3.1.2 Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 – RCT.....	95

4.3.1.3.1.3	Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 – RCT.....	99
4.3.1.3.1.4	Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 – RCT	104
4.3.1.3.1.5	Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag – RCT	109
4.3.1.3.1.6	Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag – RCT	114
4.3.1.3.1.7	Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag – RCT.....	120
4.3.1.3.1.8	Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag – RCT.....	125
4.3.1.3.1.9	Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag – RCT	130
4.3.1.3.1.10	Sicherheitsendpunkte – RCT	135
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	149
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – RCT – Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12	151
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – RCT – Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12	162
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen – RCT – Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12.....	172
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – RCT – Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12	183
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen – RCT – Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	193
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen – RCT – Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	204
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen – RCT – Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	215
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen – RCT – Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	226

4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen – RCT – Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	236
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen – RCT – Unerwünschtes Ereignis (UE)	246
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalysen – RCT – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE).....	263
4.3.1.3.2.12	Subgruppenanalysen – RCT – Therapieabbruch wegen UE	280
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	297
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	310
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	310
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	310
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	310
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	311
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	311
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	314
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	314
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	314
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	314
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	315
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	315
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	316
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	317
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	317
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	317
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	317
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	317
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	318
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	318
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	319
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	319
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	321
4.4.3	Angabe der Patientengruppen; für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	330
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	331
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	331
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	331
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	331
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	331
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	333
4.7	Referenzliste.....	334

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	339
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	344
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	350
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	353
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	358
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	404

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gynäkologische Charakteristika)	77
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-11: Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12	91
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	93
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12	96
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12	100
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	102
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12	105
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	110
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	115
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	120
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag.....	125
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag.....	130
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-38: Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte	135
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheitsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Sicherheitsendpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Sicherheitsendpunkt Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Sicherheitsendpunkt Therapieabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-43: Anteil der Responder (physiologischer und symptomatische Änderung) in Woche 12 in Studie 15-50310	151
Tabelle 4-44: Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 in Studie 15-50821	155
Tabelle 4-45: Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	158
Tabelle 4-46: Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50310.....	162
Tabelle 4-47: Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50821	165

Tabelle 4-48: Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	168
Tabelle 4-49: Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50310	172
Tabelle 4-50: Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50821	175
Tabelle 4-51: Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	178
Tabelle 4-52: Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50310	183
Tabelle 4-53: Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50821	186
Tabelle 4-54: Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	189
Tabelle 4-55: Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310	193
Tabelle 4-56: Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821	196
Tabelle 4-57: Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	199
Tabelle 4-58: Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310	204
Tabelle 4-59: Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821	207
Tabelle 4-60: Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	210
Tabelle 4-61: Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310	215
Tabelle 4-62: Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821	218
Tabelle 4-63: Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	221

Tabelle 4-64: Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310	226
Tabelle 4-65: Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821	229
Tabelle 4-66: Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	232
Tabelle 4-67: Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in Studie 15-50310	236
Tabelle 4-68: Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in Studie 15-50821	239
Tabelle 4-69: Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	242
Tabelle 4-70: Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50310.....	246
Tabelle 4-71: Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50310x.....	249
Tabelle 4-72: Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50312.....	252
Tabelle 4-73: Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50821	253
Tabelle 4-74: Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50718.....	256
Tabelle 4-75: Unerwünschtes Ereignis (UE) in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	259
Tabelle 4-76: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50310.....	263
Tabelle 4-77: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50310x.....	266
Tabelle 4-78: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50312.....	269
Tabelle 4-79: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50821.....	270
Tabelle 4-80: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50718.....	273
Tabelle 4-81: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	276
Tabelle 4-82: Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50310.....	280
Tabelle 4-83: Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50310x.....	283
Tabelle 4-84: Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50312.....	286
Tabelle 4-85: Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50821	287
Tabelle 4-86: Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50718.....	290
Tabelle 4-87: Therapieabbruch wegen UE in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ...	293

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	311
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	311
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	312
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	312
Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	313
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	315
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	315
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	316
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	318
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Ebene einzelner Endpunkte.....	324
Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	330
Tabelle 4-99: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE ..	340
Tabelle 4-100: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.....	341
Tabelle 4-101: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Register of Controlled Trials.....	342
Tabelle 4-102: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews.....	343
Tabelle 4-103: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	344
Tabelle 4-104: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR ..	345
Tabelle 4-105: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	347
Tabelle 4-106: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	349
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-50310.....	359
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-50310x.....	370
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-50718.....	377
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-50821	387
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-50312.....	398
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-50310.....	405

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-50310x.....	418
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-50718.....	422
Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-50821.....	426
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-50312.....	440
Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ospemifen.....	21
Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Ebene einzelner Endpunkte.....	23
Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ospemifen.....	33
Tabelle 4-D: Patientencharakteristika der Studien 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50718 und 15-50821.....	41
Tabelle 4-E: Prüfung der Kriterien für die Durchführung einer gepoolten Analyse.....	52
Tabelle 4-F: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	333

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (die Anzahl der einzelnen Ausschlussgründe ist größer als die Summe der nicht relevanten Volltexte, da fünf Volltexte mehrere Ausschlussgründe erfüllten)	62
Abbildung 4-2: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC	95
Abbildung 4-3: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 aus RCT; Ospemifen 60 mg plus BSC versus Placebo plus BSC.....	104
Abbildung 4-4: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC	109
Abbildung 4-5: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC	114
Abbildung 4-6: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC	119
Abbildung 4-7: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC.....	124
Abbildung 4-8: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC.....	129
Abbildung 4-9: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC.....	134
Abbildung 4-10: Gepoolte Analyse für den Sicherheitsendpunkt UE aus RCT; Ospemifen 60 mg versus Placebo	142
Abbildung 4-11: Gepoolte Analyse für den Sicherheitsendpunkt SUE aus RCT; Ospemifen 60 mg versus Placebo	146
Abbildung 4-12: Gepoolte Analyse für den Sicherheitsendpunkt Therapieabbruch wegen UE aus RCT; Ospemifen 60 mg versus Placebo.....	149

Abbildung 4-13: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 in der Studie 15-50310.....	154
Abbildung 4-14: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 in Studie 15-50821	157
Abbildung 4-15: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	160
Abbildung 4-16: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50310.....	164
Abbildung 4-17: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50821.....	167
Abbildung 4-18: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	170
Abbildung 4-19: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50310..	174
Abbildung 4-20: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50821 ..	177
Abbildung 4-21: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	180
Abbildung 4-22: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50310.....	185
Abbildung 4-23: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50821.....	188
Abbildung 4-24: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	191
Abbildung 4-25: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310.....	195
Abbildung 4-26: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821	198
Abbildung 4-27: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	201

Abbildung 4-28: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310	206
Abbildung 4-29: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821	209
Abbildung 4-30: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	212
Abbildung 4-31: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310	217
Abbildung 4-32: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821	220
Abbildung 4-33: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	223
Abbildung 4-34: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310	228
Abbildung 4-35: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821	231
Abbildung 4-36: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	234
Abbildung 4-37: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in Studie 15-50310	238
Abbildung 4-38: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in Studie 15-50821	241
Abbildung 4-39: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12,	

sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	244
Abbildung 4-40: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50310	248
Abbildung 4-41: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50310x	251
Abbildung 4-42: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50821	255
Abbildung 4-43: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50718	258
Abbildung 4-44: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE) in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	261
Abbildung 4-45: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50310	265
Abbildung 4-46: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50310x	268
Abbildung 4-47: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50821	272
Abbildung 4-48: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50718	275
Abbildung 4-49: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	278
Abbildung 4-50: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50310	282
Abbildung 4-51: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50310x	285
Abbildung 4-52: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50821	289
Abbildung 4-53: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50718	292
Abbildung 4-54: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821	295
Abbildung 4-55: Flow-Chart der Patienten in der Studie 15-50310	369
Abbildung 4-56: Flow-Chart der Patienten in der Studie 15-50310x	376
Abbildung 4-57: Flow-Chart der Patienten in der Studie 15-50718	386
Abbildung 4-58: Flow-Chart der Patienten in der Studie 15-50821	397
Abbildung 4-59: Flow Chart der Patienten in der Studie 15-50312	403

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis Of Covariance
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CT	ClinicalTrials
CI/CL	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel Test
CRF	Case Report Form
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
cm	Zentimeter
CYP	Cytochrom P450
DMC	Data Monitoring Committee
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eCRF	Electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta Medical Database
EPAR	European Public Assessment Report
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FSFI	Female Sexual Function Index
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HT	Hormontherapie / Hormontherapien
Inf.	Infinite
ITT	Intention-to-treat

Abkürzung	Bedeutung
IU/L	International Unit per Litre
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
LCL	Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls (Lower Confidence Limit)
LOCF	Last observation carried forward
LSIL	Niedriggradige squamöse intraepitheliale Läsion
MBS	Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimally important difference
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mg	Milligramm
m ²	Quadratmeter
MV	Vaginaler Reifungswert (Maturation value)
n.a.	Nicht angegeben
n.b.	Nicht bestimmbar
N	Anzahl der Patienten
OC	Observed Cases
OR	Odds Ratio
PP	Per-Protocol
QD	Einmal täglich (Quaque Die)
OTC	Over The Counter
RBC	Rotes Blutkörperchen (Red Blood Cell Count)
RCT	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Clinical Trial) / randomisierte kontrollierte klinische Studien (Randomized Controlled Clinical Trials)
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SERM	Selektiver Estrogenrezeptormodulator
SAS	Statistical Analysis System

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event) / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events)
SGB	Sozialgesetzbuch
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TESAE	Treatment Emergent Serious Adverse Event
TVU	Transvaginale Ultraschalluntersuchung
UCL	Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls (Upper Confidence Limit)
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event) / unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)
ÜAB	Überaktive Blase
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (Upper Limit of the Normal Range)
VVA	Vulvovaginale Atrophie
WBC	Weißes Blutkörperchen (White Blood Cell Count)
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, dargestellt werden. Der Nachweis basiert auf Daten aus methodisch hochwertigen, randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Morbidität und Nebenwirkungen.

Datenquellen

Es wurden mittels vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, identifiziert.

Primär wurden die methodisch hochwertigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III Studien 15-50310 und 15-50821 herangezogen. BSC (nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien) wurden 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) BSC möglich.

Darüber hinaus wurden die methodisch hochwertigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III Studien 15-50310x und 15-50718 zur Langzeit-Sicherheit (52 Wochen) zur Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen berücksichtigt. Zusätzlich wurde die offene, einarmige, multizentrische Phase III Studie 15-50312 supportiv zur Beurteilung der Langzeit-Sicherheit (52 Wochen) von Ospemifen betrachtet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um die Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-A.

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ospemifen

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA
E2	Intervention	Eine Ospemifen (Senshio®) 60 mg Tablette 1 x täglich
E3	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT), oder
E4		Meta-Analyse von RCT, oder
E5		Systematische Übersichtsarbeiten zu RCT
E6		Safety extension Studie
E7	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation	Nicht postmenopausale Frauen
A2		Postmenopausale Frauen ohne VVA
A3		Männer
A4	Intervention	Andere Interventionen
A5		Ospemifen in einer anderen Dosierung
A6		Mehrfache Publikationen ohne relevante zusätzliche Information
A7		Alle anderen Studientypen
A8	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A9	Sprache	Andere Sprache

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse sowohl für jede eingeschlossene Studie als auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F beschrieben. Die eingesetzte Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprach den beschriebenen Vorgaben des G-BA (siehe Abschnitt 4.2.4). Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der offenen, einarmigen Studie 15-50312 ist methodisch nicht möglich, aber hinsichtlich des supportiven Charakters auch nicht zwingend erforderlich.

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 einschließlich des CONSORT-Flow-Charts). Die

Darstellung der eingeschlossenen nicht randomisierten Studie erfolgte gemäß den Anforderungen des TREND-Statements (Items 1 bis 22 einschließlich des TREND-Flow-Charts).

Wesentliche demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika wurden für alle Studien beschrieben.

Im Rahmen der Meta-Analysen werden verschiedene Begriffe verwendet (IQWiG 2015), u.a.

- **Gepoolte Analyse:** Eine quantitative Zusammenfassung von Daten mehrerer Studien
- **Systematische Übersicht:** Eine umfassende systematische Vorgehensweise und Studienbewertung
- **Meta-Analyse:** Eine statistische Zusammenfassung von Ergebnissen mehrerer Studien im Rahmen einer systematischen Übersicht.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg wurde eine gepoolte Analyse durchgeführt, da die Daten aus mehreren Studien quantitativ zusammengefasst wurden. Eine sinnvolle Zusammenfassung der betrachteten Studien erhöht die Ergebnissicherheit, unter der Voraussetzung, dass die Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkte ausreichend homogen sind (Higgins 2011; IQWiG 2015). Basierend auf den Ergebnissen der Prüfung der Kriterien für die gepoolte Analyse werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte, ausschließlich Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12, und der Sicherheitsendpunkte aus der Studie 15-50310 und 15-50821 gepoolt, da alle Kriterien erfüllt sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ospemifen gegenüber der ZVT BSC wurden zur Beurteilung der Wirksamkeit alle fünf Symptome der VVA (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) betrachtet. Dabei wurden direkt patientenrelevante Endpunkte gewählt, die aus Patientensicht eine Linderung von Symptomen wiedergeben, die entweder

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

Zur Beurteilung der Sicherheit von Ospemifen wurden die direkt patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, unerwünschtes Ereignis (UE), schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) und Therapieabbruch wegen UE betrachtet.

Ergebnisse auf Ebene einzelner Endpunkte aus dem Abschnitt 4.3.1.3 werden nachfolgend zusammenfassend dargestellt (Tabelle 4-B). Dabei wird für jeden Endpunkt separat die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Effekts geprüft. Nur bei Endpunkten, für die zumindest ein Anhaltspunkt für das Vorliegen eines Effekts attestiert wird, wird das Ausmaß der Effektstärke dargestellt (IQWiG 2015).

Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Ebene einzelner Endpunkte

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

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

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

BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MBS: Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); n.a.: englisch: not available, nicht verfügbar; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VVA: Vulvovaginale Atrophie

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310, 15-50821 und 15-50718 (nach Woche 12) nach dem individuellen Bedarf angewendet.
2. Der Effektschätzer relatives Risiko werden zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der Schwellenwerte von IQWiG invertiert.
3. Da in den Studien 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50821 und 15-50718 kein Todesfall eingetreten ist, gibt es keine Auswertung des Sicherheitsendpunkts Mortalität.
4. Kursive Texte sind die Ergebnisse aus den Langzeit-Sicherheitsstudien.

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

1. Verlängerung des Überlebens

In den eingeschlossenen Studien wurden keine Daten zur Erhebung der Verlängerung des Überlebens untersucht. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz ist daher nicht möglich.

2. Verbesserung des Gesundheitszustands

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz beruht auf allen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten:

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

Bei dem patientenrelevanten Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 handelt es sich um eine vollständige Quantifizierung der Verbesserung des Gesundheitszustands der Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer VVA. Dieser Wirksamkeitsendpunkt berücksichtigt sowohl die Änderung der Intensität der Symptome, die aus Patientensicht am meisten belastend sind, mittels patientenberichteter Outcomes, die über den validierten VVA-Fragebogen erhoben werden, als auch bestimmte validierte physiologische Änderungen der vaginalen Schleimhaut (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

In der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger die definierten physiologischen und symptomatischen Responder-Kriterien, im Vergleich zur Placebo plus BSC (RR 7,98; 95 %-KI [5,67; 11,23]). Dieser Behandlungsvorteil von Ospemifen ist konsistent in den einzelnen Studien 15-50310 (RR 10,03; 95 %-KI [5,17; 19,48]) und 15-50821 (RR 7,25; 95 %-KI [4,87; 10,78]). Somit bestätigt sich ein Beleg für eine signifikant spürbare Linderung der schwerwiegenden Symptome der VVA für die Zielpopulation.

Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA von Baseline bis Woche 12**Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12****Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12**

Die Verbesserung des Gesundheitszustands von Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer VVA, welche mittels des Wirksamkeitsendpunkts Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 nachgewiesen werden kann, wird im folgenden Schritt genauer untersucht. Dabei wird der Fokus allein auf die Symptome gelegt, die für die Patientinnen am meisten belastend sind (MBS) und mittels patientenberichteter Outcomes, die über den validierten VVA-Fragebogen erhoben wurden. Die Untersuchung erfolgt zuerst anhand der Betrachtung einer spürbaren Linderung des für die Patientin zu Baseline am meisten belastenden empfundenen Symptoms der VVA¹ (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) unabhängig davon, welches Symptom dies für die einzelne Patientin war. Anschließend wurde separat die spürbare Linderung der Symptome der VVA bei den Patientinnen ausgewertet, die vaginale Trockenheit oder Dyspareunie, als am meisten belastendes Symptom zu Baseline angegeben haben, da diese beiden Symptome am häufigsten als MBS angegeben wurden.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in der Studie 15-50310 und 15-50821 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) werden die Ergebnisse separat bewertet. Sowohl in der Studie

¹ Vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen und Blutung bei sexueller Aktivität wurden nur in der Studie 15-50310 als MBS berücksichtigt.

15-50310 (RR 1,29; 95 %-KI [1,14; 1,47]) als auch in der Studie 15-50821 (RR 1,17; 95 %-KI [1,08; 1,28]) erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS der VVA im Vergleich zu Placebo plus BSC.

Betrachtet man das MBS vaginale Trockenheit (RR 1,13; 95 %-KI [1,01; 1,27]) oder Dyspareunie (RR 1,25; 95 %-KI [1,14; 1,38]) in der gepoolten Studie 15-50310/15-50821, ist der Anteil der Patientinnen, bei denen die Intensität des MBS seit Baseline abgenommen hat, unter der Behandlung mit Ospemifen plus BSC ebenfalls statistisch signifikant höher im Vergleich zu Placebo plus BSC. Somit bestätigt sich ein konsistentes Bild hinsichtlich der signifikant spürbaren Linderung der schwerwiegenden Symptome der VVA für die Zielpopulation.

Abnahme der Intensität jeglicher Symptome der VVA von Baseline bis Woche 12, sofern das jeweilige Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Des Weiteren wurde eine Verbesserung des Gesundheitszustands von Patientinnen über eine Abnahme der Intensität der einzelnen mittelschweren bis schweren Symptome (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) untersucht. Hierzu wurde die Intensität der Symptome als patientenberichteter Outcome über den validierten VVA-Fragebogen erhoben.

In der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo plus BSC statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität der mittelschweren bis schweren Symptome der VVA vaginale Trockenheit (RR 1,27; 95 %-KI [1,17; 1,37]), Dyspareunie (RR 1,20; 95 %-KI [1,11; 1,30]) und vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung (RR 1,16; 95 %-KI [1,04; 1,28]). Auch hinsichtlich der Abnahme der Intensität der mittelschweren bis schweren Symptome der VVA schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen (RR 1,05; 95 %-KI [0,88; 1,24]) und Blutung bei sexueller Aktivität (RR 1,11; 95 %-KI [0,96; 1,27]) zeigte Ospemifen plus BSC jeweils einen numerischen Behandlungsvorteil gegenüber Placebo plus BSC. Dabei ist zu berücksichtigen, dass vaginale Trockenheit und Dyspareunie bei dem Großteil der Patientinnen zu Baseline als mittelschwer bis schwer angegeben wurden.

Zusammenfassend ist unter Berücksichtigung von patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten, die direkt aus Patientensicht die signifikant spürbare Linderung der Symptome wiedergeben, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ospemifen im Vergleich zur ZVT BSC hinsichtlich Verbesserung des Gesundheitszustands als **beträchtlich** einzustufen.

3. Verbesserung der Lebensqualität

In den eingeschlossenen Studien wurden keine Daten zur Erhebung der Verbesserung der Lebensqualität untersucht. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen hinsichtlich

dieser Zielgröße der Patientenrelevanz ist daher nicht möglich. Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass die Endpunkte zur Beurteilung der Verbesserung des Gesundheitszustandes herangezogen wurden, direkt patientenberichtete Endpunkte sind, bei denen die signifikant spürbare Linderung der Symptome und damit auch die mit den Symptomen einhergehende Belastung für die Patienten erfasst wurde.

4. Verringerung der Nebenwirkungen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz beruht auf allen patientenrelevanten Sicherheitsendpunkten:

Mortalität

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE)

Therapieabbruch wegen UE

Bei diesen Sicherheitsendpunkten handelt es sich um die Ermittlung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Ospemifen, das der Wirksamkeit der Behandlung mit Ospemifen gegenübergestellt wird.

In der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 ergab sich in Bezug auf UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC (RR 1,20; 95 %-KI [1,09; 1,31]). Das Sicherheitsprofil von Ospemifen ist langfristig jedoch vergleichbar mit Placebo, da der Unterschied hinsichtlich der UE in den beiden Langzeit-Sicherheitsstudien 15-50310x (RR 1,42; 95 %-KI [0,99; 2,03]) und 15-50718 (RR 1,11; 95 %-KI [0,96; 1,28]) die statistische Signifikanz nicht erreichte.

Beim Betrachten der SUE, die Tod, lebensbedrohliche Ereignisse, Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder einer Verlängerung einer Hospitalisierung führen, Ereignisse, die zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führen sowie Ereignisse, die zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führen, umfassen, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC in der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 (RR 0,53; 95 %-KI [0,20; 1,44]). Diese Vergleichbarkeit bleibt konsistent in den beiden Langzeit-Sicherheitsstudien 15-50310x (RR 3,55; 95 %-KI [0,43; 29,45]) und 15-50718 (RR 0,78; 95 %-KI [0,27; 2,23]).

Zudem zeigte Ospemifen plus BSC im Hinblick auf Therapieabbrüche wegen UE ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo plus BSC in der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 (RR 1,36; 95 %-KI [0,85; 2,19]). Diese Vergleichbarkeit bleibt wiederum konsistent in den beiden Langzeit-Sicherheitsstudien 15-50310x (RR 2,17; 95 %-KI [0,23; 20,29]) und 15-50718 (RR 1,42; 95 %-KI [0,63; 3,17]).

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

Sicherheitsprofil von Ospemifen zeigt, dass Ospemifen der ZVT BSC hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit nicht unterlegen ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Gemäß der Kriterien der AM-NutzenV (BMG 2014) ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Ospemifen als **beträchtlich** einzustufen, da eine im Vergleich zur ZVT BSC signifikant spürbare Linderung der Symptome der VVA erreicht wird. Diese Verbesserung des Gesundheitszustandes wird durch das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Ospemifen im Vergleich zur ZVT BSC nicht limitiert. Die Betrachtung der Subgruppen zeigt einen konsistenten Behandlungseffekt von Ospemifen gegenüber der ZVT BSC, so dass auch keine Einschränkung des Zusatznutzens auf Basis von Subgruppenanalysen in Frage kommt.

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, dargestellt werden. Der Nachweis basiert auf Daten aus methodisch hochwertigen randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Morbidität und Nebenwirkungen.

Patientenpopulation

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg im Vergleich zu BSC wurden in den RCT postmenopausale Frauen im Alter von 40 bis 80 Jahren (zum Zeitpunkt der Randomisierung) herangezogen. Die eingeschlossenen Patientinnen litten bei Studienbeginn unter mindestens einem der typischen VVA-bedingten und behandlungsbedürftigen Symptome in mittelschwerer bis schwerer Ausprägung. Hierbei wurden am häufigsten vaginale Trockenheit oder Dyspareunie als die aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS, Most Bothersome Symptom) angegeben.

Intervention

Die zu bewertende Intervention im vorliegenden Dossier ist eine Behandlung mit Ospemifen in der zugelassenen Dosierung von 60 mg (Shionogi 2015) in Verbindung mit Best Supportive Care (BSC). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dabei sind Lubrikanzien ein integraler Bestandteil des BSC. Im Studiendesign der einzuschließenden Studien wurde BSC, unter anderem durch die Möglichkeit, zusätzlich zu Verum Lubrikanzien ad libidum anzuwenden, berücksichtigt.

Vergleichstherapie

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA bei postmenopausalen Frauen erfolgte im Vergleich zu BSC. Im Studiendesign der einzuschließenden Studien wurde BSC, unter anderem durch die Möglichkeit, zusätzlich zu Placebo Lubrikanzien ad libidum anzuwenden, berücksichtigt.

Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg werden folgende patientenrelevante Endpunkte in Bezug auf Morbidität und Nebenwirkungen berücksichtigt:

- Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12
- Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA von Baseline bis Woche 12
- Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12
- Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12
- Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag
- Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag
- Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag
- Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag
- Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

- Sicherheitsendpunkte:
 - Mortalität
 - UE
 - SUE
 - Therapieabbruch wegen UE

Die Beschreibung der Patientenrelevanz der aufgelisteten Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg im Vergleich zu BSC werden methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde und kontrollierte klinischen Studien (RCT) herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um die Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-C.

Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ospemifen

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA
E2	Intervention	Eine Ospemifen (Senshio [®]) 60 mg Tablette 1 x täglich
E3	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT), oder
E4		Meta-Analyse von RCT, oder
E5		Systematische Übersichtsarbeiten zu RCT
E6		Safety extension Studie
E7	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation	Nicht postmenopausale Frauen
A2		Postmenopausale Frauen ohne VVA
A3		Männer
A4	Intervention	Andere Interventionen
A5		Ospemifen in einer anderen Dosierung
A6		Mehrfache Publikationen ohne relevante zusätzliche Information
A7		Alle anderen Studientypen
A8	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A9	Sprache	Andere Sprache

Patientenpopulation (E1)

Es wurden gemäß der Zulassung von Ospemifen postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA eingeschlossen.

Intervention (E2)

Als Intervention ist in diesem Dossier die Behandlung mit Ospemifen in der zugelassenen Dosierung anzusehen (E2).

Studientypen (E3-E6)

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte, klinische Studien (RCT) berücksichtigt und deren Erweiterungsstudien oder darauf beruhende Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten. RCT bieten – nach Meta-Analysen und

systematischen Reviews – die höchste Evidenz; ihre Ergebnisse sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern die Studien methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden.

Endpunkte (E7)

Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.1 definierten patientenrelevanten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein.

Sprache (E8)

Es wurden nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher oder englischer Sprache vorlagen.

Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Publikationstyp (A6)

Als Publikationstyp wurden nur Studien eingeschlossen, die als Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar waren und bei denen die Publikation den Kriterien des CONSORT Statements genügte. Studien, die sich noch in der Rekrutierungsphase befanden, wurden ebenso ausgeschlossen wie Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 03.02.2016. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006). Die Suchstrategien in den Cochrane-Datenbanken wurden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt.

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und zum Studientyp zusammen und wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.2, und Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ospemifen wurden Schlagwörter zu dem zu bewertenden Arzneimittel Ospemifen und der Indikation vulvovaginale Atrophie verwendet. Die Suchstrategien wurden an die Eingabemöglichkeiten des jeweils durchsuchten Studienregisters angepasst. Die Suche erfolgte in den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern:

- U.S. National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov
URL: <http://www.clinicaltrials.gov/> (letzte Suche am 05.02.2016)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (letzte Suche am 05.02.2016)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
(letzte Suche am 05.02.2016)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
URL: <http://apps.who.int/trialsearch> (letzte Suche am 05.02.2016)

Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern sind im Anhang 4-B dargestellt. Die Ergebnisse zur Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.3.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- / Abstract-Ebene und auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen der Bewertung durch Diskussion in einen Konsens aufgelöst wurden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse sowohl für jede eingeschlossene Studie als auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F beschrieben. Die eingesetzte Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprach den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderung des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 einschließlich des CONSORT-Flow-Charts). Die Darstellung der eingeschlossenen nicht randomisierten Studie erfolgte gemäß der Anforderung des TREND-Statements (Items 1 bis 22 einschließlich des TREND-Flow-Charts). Die CONSORT- sowie TREND-Checklisten sind in Anhang 4-E aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der Studien 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50718 und 15-50821 werden in nachfolgender Tabelle 4-D dargestellt.

Tabelle 4-D: Patientencharakteristika der Studien 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50718 und 15-50821

Studien	Demografische Charakteristika	Krankheitsspezifische Charakteristika
15-50310, 15-50310x, 15-50312	<ul style="list-style-type: none"> • Alter in Jahren • Körpergröße (cm) • Körpergewicht (kg) • BMI (kg/m²) • Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch) • Ethnie (Weiße, Schwarze / Afroamerikaner, Asiaten, indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen, hawaiianische / andere Pazifik-Insulaner, andere) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intakter Uterus¹ (ja, nein) • Intakte Zervix¹ (ja, nein) • Anzahl Schwangerschaften¹ • Anzahl vaginaler Geburten¹ • Anzahl Harnwegsinfektionen in den letzten sechs Monaten¹ (0, 1, 2, 3, 4 oder mehr) • Gegenwärtiges Erleben von Hitzewallungen¹ (ja, nein) • Anzahl Tage mit Hitzewallungen pro Monat¹ • Zuvor erfolgte Hormonbehandlung² (ja, nein)
15-50821	<ul style="list-style-type: none"> • Alter in Jahren • Altersgruppen (< 45 Jahre, 45 bis 54 Jahre, 55 bis 64 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Körpergröße (cm) • Körpergewicht (kg) • BMI (kg/m²) • Ethnie (Weiße, Schwarze / Afroamerikaner, Asiaten, indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen, hawaiianische / andere Pazifik-Insulaner, andere) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intakter Uterus (ja, nein) • Intakte Zervix (ja, nein) • Anzahl Schwangerschaften • Anzahl vaginaler Geburten • Anzahl Harnwegsinfektionen in den letzten sechs Monaten (0, 1, 2, 3, 4 oder mehr) • Gegenwärtiges Erleben von Hitzewallungen (keine, leicht, mittelschwer, schwer) • Anzahl Tage mit Hitzewallungen pro Monat • Zuvor erfolgte Hormonbehandlung² (keine, jegliche Hormonbehandlung, HT³, vaginale Hormonprodukte)
15-50718	<ul style="list-style-type: none"> • Alter in Jahren • Altersgruppen (< 45 Jahre, 45 bis 54 Jahre, 55 bis 64 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Ethnie (Weiße, Schwarze / Afroamerikaner, Asiaten, hawaiianische / anderer Pazifik-Insulaner, andere) • Menge des Alkoholkonsums pro Woche • Länder (Belgien, Dänemark, Finnland, Schweden) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl vaginaler Geburten (0, 1, 2, 3 oder mehr) • Zuvor erfolgte Hormonbehandlung (ja, nein) • Dauer zuvor erfolgte Hormonbehandlung in Monate • Erfüllung der Wash-out Voraussetzung (ja, nein) • Zuvor erfolgte vaginale Estrogen-therapie (ja, nein) • Erfüllung 14-tägige Wash-out Voraussetzung (ja, nein) • Entfernung beider Eierstöcke (ja, nein) • Uterusprolaps (normal positionierte Zervix oder vaginaler Apex, weniger als die Hälfte der Entfernung zum hymenalen Ring; mehr als die Hälfte

Studien	Demografische Charakteristika	Krankheitsspezifische Charakteristika
		der Entfernung zum hymenalen Ring, bis zum hymenalen Ring, zur Hälfte außerhalb des hymenalen Rings oder mehr) <ul style="list-style-type: none"> • Vaginalprolaps (normal, leichtes Hervortreten beim Valsalva-Test bzw. kein Symptom, Größe eines Hühnereis, Annäherung an die Ebene des Hymens bzw. Hervortreten aus dem Hymen, deutlich sichtbar außerhalb)
BMI: Body Mass Index; HT: Hormontherapie 1. Wurde nur in der Studie 15-50310 erhoben und untersucht. 2. Beinhaltet die Einnahme jeglicher Estrogene, Gestagene, vaginaler Hormone, hormonell aktiver pflanzlicher Produkte oder Nahrungsergänzungsmittel auf Sojabasis innerhalb der letzten sechs Monate vor der Teilnahme an der Studie. 3. Ausgenommen vaginale Hormonprodukte.		

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß Kapitel 5 § 3 der Verfahrensordnung des G-BA bildet der patientenrelevante therapeutische Effekt den Nutzen eines Arzneimittels ab. Hierbei ist besonders der Effekt hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität zu betrachten (G-BA 2015). Diese patientenrelevanten Zielgrößen werden auch vom IQWiG als vorrangig zu berücksichtigen erachtet und werden als Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität abgebildet (IQWiG 2015). Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt (IQWiG 2015). Bei VVA handelt es sich nicht um eine Krankheit, sondern in den meisten Fällen um ein natürlich vorkommendes Klimakterium durch Hormonmangel bedingtes Zustandsbild. Hauptziel der Behandlung ist demnach eine Linderung der Symptome, wobei die Linderung bis hin zur völligen Freiheit von Symptomen gehen kann. Endpunkte, die eine Linderung der Symptome messen, sind der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Eine Linderung der Symptome kann am besten über die Wahrnehmung der Patientinnen selbst, d. h. über patientenberichtete Endpunkte gemessen werden. Da patientenberichtete Endpunkte direkt widerspiegeln wie ein Patient fühlt, können sie unmittelbar als patientenrelevant betrachtet werden. Diese Sichtweise auf die Relevanz von patientenberichteten Endpunkten der Symptomreduktion wird auch von IQWiG und EMA geteilt, wie der Nutzenbewertung zu Mirabegron in der Indikation überaktive Blase (ÜAB) zu entnehmen ist: „Auch gemäß der Guideline der EMA kann eine Verbesserung des Syndroms der ÜAB nicht allein aus einer quantitativen Verbesserung einzelner Symptome abgeleitet werden, sondern sollte primär auf patientenberichtete Endpunkte gestützt werden, die die Wahrnehmung des Patientinnen

hinsichtlich der Behandlungseffekte erfassen“ und „Ob eine Änderung dieser Endpunkte zu einer relevanten Verbesserung für die Patienten führt, hängt dabei in besonderem Maße von deren subjektiver Wahrnehmung ab“ (IQWiG 2014).

Eine direkte Bewertung der Symptome durch die Patientin führt dazu, dass Unterschiede im Schweregrad der Symptome von der Baseline bis Woche 12 unmittelbar klinisch relevant sind (Bruyniks 2016; Nappi 2015) und somit die minimale klinisch bedeutsame Veränderungsschwelle (MID, minimally important difference) per se bei einer Änderung um einen Punkt auf der 4-Punkte Skala liegt. Von Nappi et al. wurde eine Abstufung des Ausmaßes der klinisch relevanten Änderungen über die Einführung der Konzepte „Verbesserung“ des Symptoms (Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala), „erhebliche Verbesserung“ des Symptoms (Verbesserung um 2 bis 3 Punkte auf der 4-Punkte Skala) und „Befreiung“ von dem Symptom (Wert 1 (leicht) oder 0 (nicht vorhanden) auf der 4-Punkte Skala) vorgeschlagen (Nappi 2015).

Im Folgenden werden alle patientenrelevanten Endpunkte nach Zugehörigkeit zu den entsprechenden Aspekten der Patientenrelevanz aufgelistet.

1. Verbesserung des Gesundheitszustands

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

a) Patientenrelevanz

Der Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 ist der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Wie oben erörtert beinhaltet dieser Endpunkt eine Bewertung der Symptomatik durch die Patientin und somit handelt es sich per se um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Wahl des am meisten belastenden Symptoms (MBS) durch die Patientin stellt eine weitere Ebene der Patientenrelevanz dar, da in diesen Endpunkt für jede Patientin individuell die Wirksamkeit der Behandlung bezüglich des für sie am meisten belastenden und somit relevantesten Symptoms eingeht.

b) Operationalisierung

Als Responder wurden Patientinnen definiert, auf die die folgenden Bedingungen zutrafen:

- Zunahme des vaginalen Reifungswertes (MV, maturation value) um mindestens zehn vom Zeitpunkt des Screenings bis Woche 12
- Abnahme des vaginalen pH-Wertes um mindestens 0,5 vom Zeitpunkt des Screenings bis Woche 12
- Abnahme der Intensität des MBS, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Randomisierung bis Woche 12 widerspiegelte

Der vaginale Reifungswert wurde folgendermaßen bestimmt: Vaginalabstriche wurden von dem mittleren Drittel der lateralen Vaginalwand genommen und von einem qualifizierten

Pathologen ausgewertet. Eine Zellzahlbestimmung wurde durchgeführt und der Anteil an Parabasalzellen, Intermediärzellen und Superfizialzellen bewertet. Zur Berechnung des MV wurde folgende Formel angewandt: $MV = (0 \times \% \text{ Parabasalzellen}) + (0,5 \times \% \text{ Intermediärzellen}) + (1,0 \times \% \text{ Superfizialzellen})$

Der vaginale pH-Wert wurde mittels eines pH-Indikatorstäbchens an der Vaginalwand gemessen.

Die Änderung der Intensität des MBS wurde folgendermaßen bestimmt: Die Patientinnen bewerteten Symptome der VVA (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) durch Ausfüllen eines VVA-Fragebogens zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline) und in Woche 12. Die Intensität jedes Symptoms wurde mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete (MBS). In der Studie 15-50821 mussten die Patientinnen zu Baseline nur vaginale Trockenheit oder Dyspareunie als MBS angegeben haben, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala. Somit umfasste eine Response eine Abnahme der Intensität des MBS von mittelschwer zu mindestens leicht beziehungsweise von schwer zu mindestens mittelschwer.

Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.

c) Validität

Die Food and Drug Administration (FDA) forderte in einer Richtlinie den Einschluss des Endpunkts Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastende Symptome (MBS) der VVA als co-primären Wirksamkeitsendpunkt in Zulassungsstudien für Medikamente zur Behandlung von VVA (FDA 2003). Dies wurde in mehreren Studien umgesetzt (Bachmann 2009; Kagan 2010; Simon 2008).

Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA von Baseline bis Woche 12

a) Patientenrelevanz

Der Endpunkt Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA von Baseline bis Woche 12 ist der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Wie oben erörtert handelt es sich hierbei um eine Bewertung der

Symptomatik durch die Patientin und somit per se um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Wahl des MBS durch die Patientin stellt eine weitere Ebene der Patientenrelevanz dar, da in diesen Endpunkt für jede Patientin individuell die Wirksamkeit der Behandlung bezüglich des für sie am meisten belastenden und somit relevantesten Symptoms eingeht.

b) Operationalisierung

Die Patientinnen bewerteten Symptome der VVA (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) durch Ausfüllen eines VVA-Fragebogens zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline) und in Woche 12. Die Intensität jedes Symptoms wurde mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete (MBS). In der Studie 15-50821 mussten die Patientinnen vaginale Trockenheit oder Dyspareunie als MBS angegeben haben, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala. Somit umfasste eine Response eine Abnahme der Intensität des MBS von mittelschwer zu mindestens leicht beziehungsweise von schwer zu mindestens mittelschwer.

Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert anhand des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher bei weniger als fünf beobachteten Fällen dargestellt.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird folgend der Endpunkt Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA von Baseline bis Woche 12 als Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 bezeichnet.

c) Validität

Die FDA forderte in einer Richtlinie den Einschluss des Endpunkts Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA als co-primären Wirksamkeitsendpunkt in Zulassungsstudien für Medikamente zur Behandlung von VVA (FDA 2003). Dies wurde in mehreren Studien umgesetzt (Bachmann 2009; Kagan 2010; Simon 2008)

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

a) Patientenrelevanz

Der Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 ist der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Wie oben erörtert handelt es sich hierbei um eine Bewertung der Symptomatik durch die Patientin und somit per se um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Wahl des MBS durch die Patientin stellt eine weitere Ebene der Patientenrelevanz dar, da in diesen Endpunkt für jede Patientin individuell

die Wirksamkeit der Behandlung bezüglich des für sie am meisten belastenden und somit relevantesten Symptoms eingeht.

b) Operationalisierung

Die Patientinnen bewerteten Symptome der VVA (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) durch Ausfüllen eines VVA-Fragebogens zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline) und in Woche 12. Die Intensität jedes Symptoms wurde mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete (MBS). Patienten, die vaginale Trockenheit als MBS angaben, wurden in diesen Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala. Somit umfasste eine Response eine Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von mittelschwer zu mindestens leicht beziehungsweise von schwer zu mindestens mittelschwer.

Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert anhand des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher bei weniger als fünf beobachteten Fällen dargestellt.

c) Validität

Die FDA forderte in einer Richtlinie den Einschluss des Endpunkts Abnahme der Intensität jeglicher MBS der VVA als co-primären Wirksamkeitsendpunkt in Zulassungsstudien für Medikamente zur Behandlung von VVA (FDA 2003). Dies wurde in mehreren Studien umgesetzt (Bachmann 2009; Kagan 2010; Simon 2008). Vaginale Trockenheit gehört neben Dyspareunie zu den am häufigsten als MBS eingestuften Symptomen (Ettinger 2008; Parish 2013).

Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12

a) Patientenrelevanz

Der Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 ist der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Wie oben erörtert handelt es sich hierbei um eine Bewertung der Symptomatik durch die Patientin und somit per se um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Wahl des MBS durch die Patientin stellt eine weitere Ebene der Patientenrelevanz dar, da in diesen Endpunkt für jede Patientin individuell die Wirksamkeit der Behandlung bezüglich des für sie am meisten belastenden und somit relevantesten Symptoms eingeht.

b) Operationalisierung

Die Patientinnen bewerteten Symptome der VVA⁵ (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) durch Ausfüllen eines VVA-Fragebogens zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline) und in Woche 12. Die Intensität jedes Symptoms wurde mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete (MBS). Patienten, die Dyspareunie als MBS angaben, wurden in diesen Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala. Somit umfasste eine Response eine Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von mittelschwer zu mindestens leicht beziehungsweise von schwer zu mindestens mittelschwer.

Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert anhand des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher bei weniger als fünf beobachteten Fällen dargestellt.

c) Validität

Die FDA forderte in einer Richtlinie den Einschluss des Endpunkts Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA als co-primären Wirksamkeitsendpunkt in Zulassungsstudien für Medikamente zur Behandlung von VVA (FDA 2003). Dies wurde in mehreren Studien umgesetzt (Bachmann 2009; Kagan 2010; Simon 2008). Dyspareunie gehört neben vaginale Trockenheit zu den am häufigsten als MBS eingestuften Symptomen (Ettinger 2008; Parish 2013).

Abnahme der Intensität jeglicher Symptome der VVA von Baseline bis Woche 12, sofern das jeweilige Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

a) Patientenrelevanz

Der Endpunkt Abnahme der Intensität jeglicher Symptome der VVA von Baseline bis Woche 12, sofern das jeweilige Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag ist der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Wie oben erörtert handelt es sich hierbei um eine Bewertung der Symptomatik durch die Patientin und somit per se um einen patientenrelevanten Endpunkt.

⁵ Vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen und Blutung bei sexueller Aktivität wurden nur in der Studie 15-50310 als MBS berücksichtigt.

b) Operationalisierung

Die mittelschweren bis schweren Symptome vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität wurden als separate Endpunkte analysiert, unabhängig davon, ob diese Symptome zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline) als MBS angegeben worden waren. Die Patientinnen bewerteten die oben genannten Symptome durch Ausfüllen eines VVA-Fragebogens zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline) und in Woche 12. Die Intensität jedes Symptoms wurde mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des abgefragten Symptoms als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den jeweiligen Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala. Somit umfasste eine Response eine Abnahme der Intensität des jeweiligen Symptoms von mittelschwer zu mindestens leicht beziehungsweise von schwer zu mindestens mittelschwer.

Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert anhand des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher bei weniger als fünf beobachteten Fällen dargestellt.

c) Validität

Die oben beschriebene Skala des Endpunktes (patientenberichtete Einschätzung der Symptome) wurde bereits in mehreren Studien umgesetzt (Bachmann 2009; Kagan 2010; Simon 2008). Die Validität dieses Endpunktes wurde in weiteren Publikationen diskutiert (Bruyniks 2016; Chen 2010; Ettinger 2008).

2. Verringerung von Nebenwirkungen

Sicherheitsendpunkte

a) Patientenrelevanz

Die Sicherheitsparameter Mortalität, UE, SUE und Therapieabbruch wegen UE sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels und unmittelbar patientenrelevant (BMG 2014; G-BA 2015). Sie bilden die Sicherheit und Verträglichkeit der Intervention ab und geben direkt Information über UE, die bei der Behandlung mit einem Arzneimittel auftreten können.

b) Operationalisierung

Mortalität

Mortalität wurde im Rahmen der SUE erfasst. Es traten in den Studien keine Todesfälle ein. Die Betrachtung der Mortalität als dezidiertes Studienendpunkt ist bei Studien zu VVA nicht üblich.

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Der Endpunkt UE war operationalisiert als Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Studie. Ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis (jedes ungewollte und unbeabsichtigte Anzeichen inklusive klinisch auffälliger Laborwerte, Symptom oder jede Krankheit, die zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-) Präparats assoziiert waren), das bei einem Patienten oder Studienteilnehmer während der Behandlung auftrat. Das UE musste nicht in einem Kausalzusammenhang mit dem medizinischen (Prüf-) Präparat stehen. Die Patienten wurden gebeten, während der Studie alle UE spontan zu berichten. Zusätzlich wurden die Patienten zu jeder Studienvisite (ab erster Visite nach dem Screening) bezüglich des Auftretens von UE befragt. Alle UE wurden im elektronischen klinischen Prüfbogen (eCRF, electronic case report form) dokumentiert. Auch UE, die auf gleichzeitige Erkrankungen oder Reaktionen auf gleichzeitige medizinische Behandlung zurückzuführen waren, wurden dokumentiert. Alle klinischen Auffälligkeiten und Veränderungen, die während jeglichem studienbezogenen Vorgehen vom Prüfer beobachtet und als klinisch relevant eingeschätzt wurden, wurden als UE dokumentiert.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Der Endpunkt SUE war operationalisiert als Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Studie.

Ein SUE war definiert als

- Tod
- Lebensbedrohliches Ereignis
- Ereignis, das zur Hospitalisierung oder einer Verlängerung der Hospitalisierung führte
- Ereignis, das zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte
- Ereignis, das eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt war

Therapieabbruch wegen UE

Der Endpunkt Therapieabbruch wegen UE war operationalisiert als Anteil von Patienten, die die Therapie während der Behandlung aufgrund von UE abbrachen. Alle Therapieabbrüche und die Gründe für den Abbruch wurden vom Prüfer im eCRF dokumentiert.

Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Gruppen wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert anhand des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher bei weniger als fünf beobachteten Fällen dargestellt.

c) Validität

Jedes UE wurde nach folgenden Kriterien bewertet: Schwerer, ursächlicher Zusammenhang mit dem Prüfpräparat oder andere Ursachen und Ernsthaftigkeit. Alle UE und alle SUE mussten bis zur zufriedenstellenden Lösung nachbeobachtet werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe

⁶ DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials*. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen der Meta-Analysen werden verschiedene Begriffe verwendet (IQWiG 2015), u.a.

- **Gepoolte Analyse:** Eine quantitative Zusammenfassung von Daten mehrerer Studien
- **Systematische Übersicht:** Eine umfassende systematische Vorgehensweise und Studienbewertung
- **Meta-Analyse:** Eine statistische Zusammenfassung von Ergebnissen mehrerer Studien im Rahmen einer systematischen Übersicht.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg wurde eine gepoolte Analyse durchgeführt, da die Daten aus mehreren Studien quantitativ zusammengefasst wurden. Eine sinnvolle Zusammenfassung der betrachteten Studien erhöht die Ergebnissicherheit, unter der Voraussetzung, dass die Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkte ausreichend homogen sind (Higgins 2011; IQWiG 2015). Daher wurden die benannten Kriterien vor dem Poolen geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-E dargestellt.

Tabelle 4-E: Prüfung der Kriterien für die Durchführung einer gepoolten Analyse

Kriterien	Betrachtete Studien				
	15-50310	15-50310x	15-50312	15-50821	15-50718
Fragestellung	•	•	•	•	•
Studienpopulation	•			•	
Intervention	•			•	
Endpunkte					
Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12	•			•	
Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12					
Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12	•			•	
Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12	•			•	
Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	•			•	
Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	•			•	
Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	•			•	
Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	•			•	
Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis	•			•	

Kriterien	Betrachtete Studien				
	15-50310	15-50310x	15-50312	15-50821	15-50718
Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag					
Sicherheitsendpunkte					
○ Mortalität	•	•	•	•	•
○ UE	•	•	•	•	•
○ SUE	•	•	•	•	•
○ Therapieabbruch wegen UE	•	•	•	•	•
Studien mit homogener Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts werden mit „•“ gekennzeichnet. MBS: Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VVA: Vulvovaginale Atrophie					

Fragestellung

In allen betrachteten Studien wurden die Wirksamkeit und / oder Sicherheit von Ospemifen untersucht. Daher sind alle Studien in Bezug auf die Fragestellung homogen.

Studienpopulation

In Studie 15-50310 und 15-50821 wurden postmenopausale Frauen im Alter von 40 bis 80 Jahren mit diagnostizierter VVA und VVA Symptomen eingeschlossen. In Studie 15-50310x und 15-50312 wurde jeweils eine Teilpopulation (Patientinnen mit einem intakten Uterus bzw. Patientinnen ohne Uterus) aus Studie 15-50310 weiter untersucht. In Studie 15-50718 wurden nur postmenopausale Frauen im Alter von 40 bis 80 Jahren mit diagnostizierter VVA und einem intakten Uterus eingeschlossen. Daher sind die Studien 15-50310 und 15-50821 in Bezug auf Studienpopulation homogen.

Intervention

In Studie 15-50310 und 15-50821 wurde täglich eine Ospemifen 60 mg Tablette zur Mahlzeit verabreicht, zusätzlich zu BSC. Daher sind die Studien 15-50310 und 15-50821 in Bezug auf die Intervention homogen.

Endpunkte

Die für die Nutzenbewertung relevanten Wirksamkeitsendpunkte wurden nur in Studie 15-50310 und 15-50821 untersucht. Dabei war Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 der einzige Endpunkt, der in beiden Studien unterschiedlich operationalisiert wurden. Dabei wurden vaginale Trockenheit und Dyspareunie in beiden Studien als MBS berücksichtigt. Nur in der Studie 15-50310 wurden auch die anderen Symptome als MBS berücksichtigt (Operationalisierung vgl. Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1). Die anderen Wirksamkeitsendpunkte in den Studien 15-50310 und 15-50821 sind homogen. Die Sicherheitsendpunkte wurden in allen Studien homogen operationalisiert.

Basierend auf den Ergebnissen der Prüfung der Kriterien für die gepoolte Analyse werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte ausschließlich Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 und der Sicherheitsendpunkte aus der Studie 15-50310 und 15-50821 gepoolt, da alle Kriterien erfüllt sind.

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt und beschrieben.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für das vorliegende Dossier werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsanalysen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden in allen fünf Studien für Wirksamkeits- und / oder Sicherheitsendpunkte zur Untersuchung von Effektmodifikatoren, welche einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in Studienarmen erzeugen, durchgeführt.

Die a priori geplanten Subgruppenmerkmale und ihre Kategorien sind:

- Altersgruppen (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (Weiße, Schwarze / Afroamerikaner, andere)
- Intakter Uterus (ja, nein)
- Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja, nein)
- Zuvor erfolgte Hormonbehandlung innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats (ja, nein)

Folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation wurden nicht berücksichtigt:

- Geschlecht, da nur Frauen in die Studien eingeschlossen wurden
- Krankheitsschwere bzw. –stadium, da es sich bei der VVA um Symptome handelt, die nicht nach Krankheitsschwere bzw. –stadium eingestuft werden können
- Ländereffekte, da die Studien 15-50310, 15-50310x, 15-50312 und 15-50821 nur in den USA und die Studie 15-50718 in vier europäischen Ländern durchgeführt wurden

- Zentrumseffekte, da alle fünf Studien in mehr als 20 Studienzentren durchgeführt wurden. Dies entspräche einem Subgruppenmerkmal mit mehr als 20 Kategorien und würde zu einer starken Verringerung der statistischen Power in den Kategorien führen und somit die Interpretierbarkeit der Ergebnisse erheblich limitieren

Der oben beschriebenen Vorgabe des G-BA entsprechend wurden Subgruppenanalysen für jeden der 13 patientenrelevanten Endpunkte (vgl. Tabelle 4-E) sowohl einzeln in der Studie 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50821 und 15-50718 als auch in der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 durchgeführt.

Statistische Methode

Die Interaktion zwischen jedem Subgruppenmerkmal und jedem Endpunkt wurde mit Hilfe des Breslow-Day Tests getestet. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG wird ein zum Niveau $\alpha=0,05$ signifikantes Ergebnis als Beleg unterschiedlicher Effekte, ein zum Niveau $\alpha=0,20$ signifikantes Ergebnis als Hinweis unterschiedlicher Effekte in den Subgruppen gewertet (IQWiG 2015).

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden für jeden Endpunkt in den einzelnen Studien sowie der gepoolten Studie tabellarisch und grafisch mittels Forest-Plots dargestellt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen dienen dazu, einen möglichen Effektunterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu identifizieren. Dabei müssen mehrere Limitationen berücksichtigt werden (Hennig 2015). Limitierend ist zum einen die erhöhte Wahrscheinlichkeit von falschpositiven Ergebnissen. Durch die Vielzahl von Endpunkten mit einer Vielzahl von Subgruppen bei den multiplen Testprozeduren sind mehr fälschlicherweise abgelehnte Nullhypothesen (H_0 : Es gibt keinen Effektunterschied in den Behandlungsgruppen) zu erwarten. Da das Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ (bzw. $\alpha=0,20$) für den Test der Interaktion nicht für multiples Testen adjustiert wurde, lassen sich die Testergebnisse nicht konfirmatorisch interpretieren. Eine weitere, übliche Limitation bei Subgruppenanalysen ist die oftmals geringe Patienten- und / oder Ereignisanzahl in den einzelnen Subgruppenkategorien. Durch die mehrfache Stratifizierung der Daten ist es möglich, dass die Patienten- und / oder Ereignisanzahl in der Subgruppe stark reduziert wird. Daraus ergeben sich ein viel breiteres Konfidenzintervall des Punktschätzers (OR, RR und RD) und ein nur beschränkt interpretierbarer Behandlungseffekt.

Insgesamt basiert die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg auf der Gesamtpopulation. Potenzielle Effektmodifikatoren werden in der ersten Linie mit einer medizinischen Rationale erklärt. Ist diese verfehlt, werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen als zufällig angesehen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹³ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht relevant, da direkt vergleichende RCT vorlagen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studie 1550717	nein	ja	abgeschlossen	Zwölf Wochen	Ospemifen 5 mg, Ospemifen 15 mg, Ospemifen 30 mg Placebo
Studie 1550310	ja	ja	abgeschlossen	Zwölf Wochen	Ospemifen 30 mg + BSC ¹ , Ospemifen 60 mg + BSC ¹ , Placebo + BSC ¹
Studie 1550821	ja	ja	abgeschlossen	Zwölf Wochen	Ospemifen 60 mg + BSC ¹ , Placebo + BSC ¹
Studie 1550718	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Ospemifen 60 mg, Placebo
Studie 1550312	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Ospemifen 60 mg
Studie 1550310x	nein	ja	abgeschlossen	40 Wochen	Ospemifen 30 mg Ospemifen 60 mg, Placebo
1. Lubrikanzien ad libidum.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-1 ist der 03./04.02.2016 (Durchführung der Studienregisterrecherche).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie 1550717	Phase II Studie mit Studiendauer von zwölf Wochen, Ospemifen Dosierung entspricht nicht der Fachinformation, keine relevanten Endpunkte

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

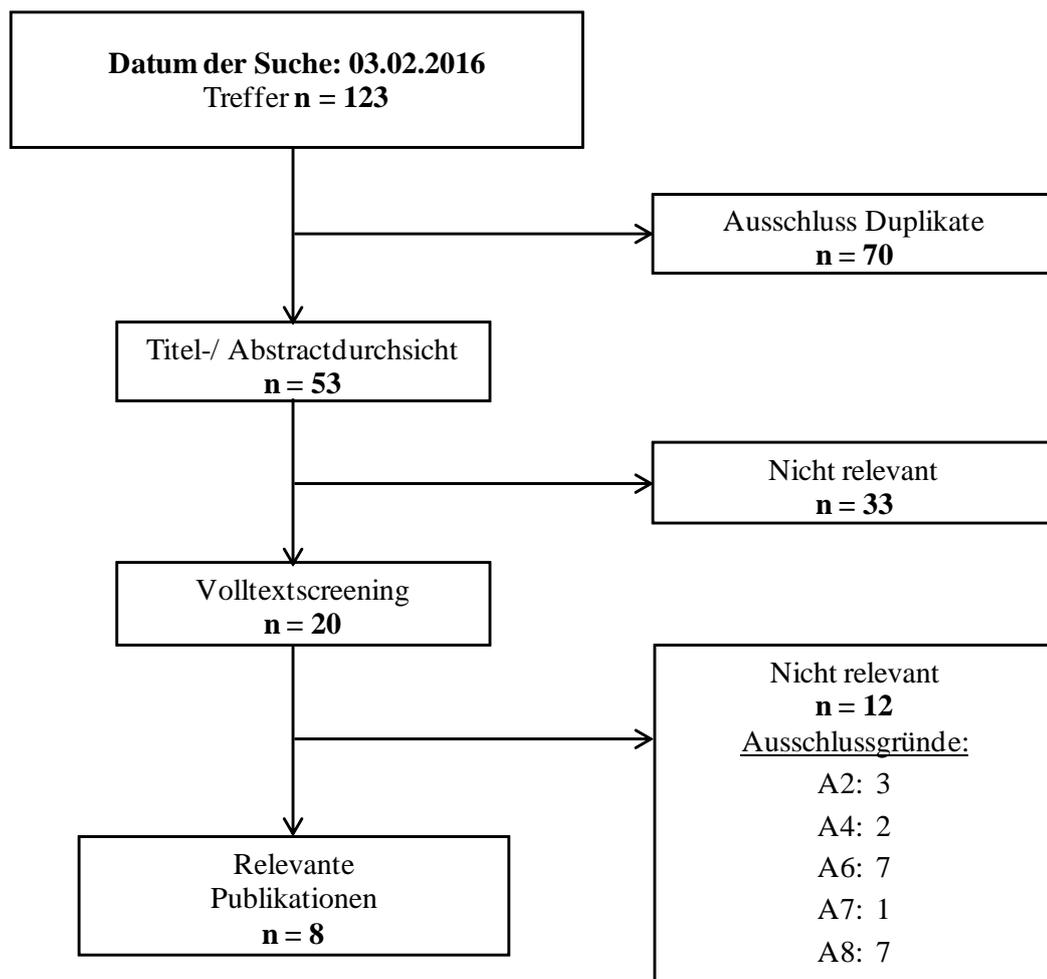


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (die Anzahl der einzelnen Ausschlussgründe ist größer als die Summe der nicht relevanten Volltexte, da fünf Volltexte mehrere Ausschlussgründe erfüllten)

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2 und in Anhang 4-A. Die Literaturrecherche vom 03.02.2016 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ospemifen ergab 123 Treffer, von denen 70 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 53 Treffer wurden alle bis auf 20 im Titel- / Abstractscreening gemäß Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Die Literaturrecherche nach Studien zu Ospemifen ergab acht relevante Treffer (Bachmann 2010; Bruyniks 2016; Goldstein 2014; Nappi 2015; Portman 2013; Portman 2014; Simon 2013; Simon 2014). Zwölf Treffer wurden auf Ebene des Volltextscreenings ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
15-50718 NCT00566982	Clinical Trials (CT.gov 2013b) ICTRP (ICTRP 2012, 2015b) EU-CTR (EU-CTR 2007)	ja	ja	abgeschlossen
15-50821 NCT00729469	Clinical Trials (CT.gov 2013c) ICTRP (ICTRP 2015c)	ja	ja	abgeschlossen
15-50310 NCT00276094	Clinical Trials (CT.gov 2013a) ICTRP (ICTRP 2015a)	ja	ja	abgeschlossen
15-50310x NCT01585558	Clinical Trials (CT.gov 2013d) ICTRP (ICTRP 2015d)	ja	ja	abgeschlossen
15-50312 NCT01586364	Clinical Trials (CT.gov 2013e) ICTRP (ICTRP 2015e)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-3 ist der 03./04.02.2016 (Durchführung der Studienregisterrecherche). Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
15-50718 NCT00566982	ja	ja	nein	ja (Shionogi 2011)	ja Clinical Trials (CT.gov 2013b) ICTRP (ICTRP 2012, 2015b) EU-CTR (EU-CTR 2007)	ja (Goldstein 2014)
15-50821 NCT00729469	ja	ja	nein	ja (Shionogi 2010)	ja Clinical Trials (CT.gov 2013c) ICTRP (ICTRP 2015c)	ja (Bruyniks 2016; Nappi 2015; Portman 2013; Portman 2014)
15-50310 NCT00276094	ja	ja	nein	ja (Shionogi 2009a)	ja Clinical Trials (CT.gov 2013a) ICTRP (ICTRP 2015a)	ja (Bachmann 2010; Bruyniks 2016; Nappi 2015)
15-50310x NCT01585558	ja	ja	nein	ja (Shionogi 2009b)	ja Clinical Trials (CT.gov 2013d) ICTRP (ICTRP 2015d)	ja (Simon 2013)
15-50312 NCT01586364	Nein (open label)	ja	nein	ja (Shionogi 2009c)	ja Clinical Trials (CT.gov 2013f) ICTRP (ICTRP 2015e)	ja (Simon 2014)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
15-50310	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Postmenopausale Frauen mit VVA	Ospemifen 30 mg + BSC ¹ (n=282) Ospemifen 60 mg + BSC ¹ (n=276) Placebo + BSC ¹ (n=268)	Behandlung: zwölf Wochen Entweder Nachbeobachtung: vier Wochen oder Aufnahme in die Langzeit- Sicherheitsstudien 50-15310x oder 50-15312	83 Zentren in den USA 16.01.2006 bis 19.11.2007	<u>Co-primäre Endpunkte²:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des prozentualen Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von der Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung des prozentualen Anteils der Superficialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von der Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung des vaginalen pH-Werts von der Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung der aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA (vaginale Trockenheit oder Dyspareunie) von Baseline (Randomisierung) bis Woche 12 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 • Änderung der Intensität der Kombination des MBS von Baseline (Randomisierung) bis Woche 12 • Änderung der Intensität der Symptome der VVA von Baseline

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						(Randomisierung) bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vaginale Trockenheit ○ Dyspareunie ○ Vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung ○ Schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen ○ Blutung bei sexueller Aktivität <u>Sicherheitsendpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • UE • SUE • Therapieabbruch wegen UE
15-50310x	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus und VVA	Aus Studie 15-50310 eingeschlossen (n=180) Ospemifen 30 mg (n=62) Ospemifen 60 mg (n=69) Placebo (n=49)	Behandlungswochen wurden kontinuierlich von Woche 12 der Vorläuferstudie 15-50310 weitergezählt Behandlung: 40 Wochen Gesamte Behandlungsdauer: 52 Wochen Nachbeobachtung:	51 Zentren in den USA 16.05.2006 bis 18.09.2008	<u>Sicherheitsendpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • UE • SUE • Therapieabbruch wegen UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblind/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				vier Wochen		
15-50312	einarmig, offen, multizentrisch	Postmenopausale Frauen ohne Uterus mit VVA	Aus Studie 15-50310 eingeschlossen (n=302) Ospemifen 60 mg zugewiesen (n=301)	Behandlungswochen wurden kontinuierlich von Woche 12 der Vorläuferstudie 15-50310 weitergezählt Behandlung: 40 Wochen Gesamte Behandlungsdauer: 52 Wochen Nachbeobachtung: vier Wochen	59 Zentren in den USA 08.05.2006 bis 22.12.2008	<u>Sicherheitsendpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • UE • SUE • Therapieabbruch wegen UE
15-50821	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Postmenopausale Frauen mit den mittelschweren bis schweren VVA Symptomen vaginale Trockenheit oder Dyspareunie	Ospemifen 60 mg + BSC ¹ (n=463) Placebo + BSC ¹ (n=456)	Behandlung: zwölf Wochen Nachbeobachtung: vier Wochen	119 Studienzentren in den USA 04.08.2008 bis 30.07.2009	<u>Co-primäre Endpunkte²:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des prozentualen Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung des prozentualen Anteils der Superficialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung des vaginalen pH-Werts von Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung der Intensität des MBS der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblind/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>VVA (vaginale Trockenheit oder Dyspareunie) von Baseline (Randomisierung) bis Woche 12</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 • Änderung der Intensität jeglicher Symptome der VVA von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag <ul style="list-style-type: none"> ○ Vaginale Trockenheit ○ Dyspareunie ○ Vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung ○ Schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen ○ Blutung bei sexueller Aktivität <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • UE • SUE • Therapieabbruch wegen UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
15-50718	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus und VVA	Ospemifen 60 mg + BSC ¹ (n=363) Placebo + BSC ¹ (n=63)	Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: vier Wochen	23 Zentren in Belgien, Dänemark Finnland und Schweden 26.11.2007 bis 26.06.2009	<u>Sicherheitsendpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • UE • SUE • Therapieabbruch wegen UE
<p>BSC: Best Supportive Care; MBS: aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); RCT: Randomisierte kontrollierte klinische Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VVA: Vulvovaginale Atrophie</p> <p>1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310, 15-50821 und 15-50718 (nach Woche 12) nach dem individuellen Bedarf angewendet.</p> <p>2. In dieser Studie wurden vorab vier co-primäre Wirksamkeitsendpunkte definiert (siehe Anhang 4-E). Für das vorliegende Dossier wird nur der co-primäre Wirksamkeitsendpunkt Änderung der aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA (vaginale Trockenheit oder Dyspareunie) von Baseline (Randomisierung) bis Woche 12 mit der Response-Analyse herangezogen.</p>						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ospemifen 1	Ospemifen 2 ^a	Vergleichsgruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
15-50310	Ospemifen 60 mg Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit + BSC	Ospemifen 30 mg Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit + BSC	Placebo Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit + BSC	Nicht relevant
15-50310x	Ospemifen 60 mg Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit	Ospemifen 30 mg Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit	Placebo Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit	Nicht relevant
15-50312	Ospemifen 60 mg Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit	–	–	Nicht relevant
15-50821	Ospemifen 60 mg Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit + BSC	–	Placebo Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit + BSC	Nicht relevant
15-50718	Ospemifen 60 mg Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit + BSC ^b	–	Placebo Tablette QD jeden Morgen zur Mahlzeit + BSC ^b	Nicht relevant
<p>BSC: Best Supportive Care; QD: Einmal täglich</p> <p>a. Die Ergebnisse von Ospemifen 30 mg werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da die zugelassene Dosierung Ospemifen 60 mg ist.</p> <p>b. Nach Woche 12.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2009a, 2009b, 2009c, 2010, 2011)</p>				

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Ospemifen 60 mg + BSC ¹		Placebo + BSC ¹	
	Studie 15-50310:	N=276	Studie 15-50310:	N=268
	Studie 15-50821:	N=463	Studie 15-50821:	N=456
	Studie 15-50310x:	N=69	Studie 15-50310x:	N=49
	Studie 15-50312:	N=301	Studie 15-50312:	-
	Studie 15-50718:	N=363	Studie 15-50718:	N=63
Alter in Jahren, [Median, (Spannweite)]				
Studie 15-50310	58 (42; 80)		58 (43; 79)	
Studie 15-50821	58 (40; 78)		58 (41; 79)	
Studie 15-50310x	57 (46; 73)		58 (50; 71)	
Studie 15-50312	59 (41; 80)		-	
Studie 15-50718	61 (49; 78)		62 (50; 79)	
Altersgruppen, n (%)				
< 45 Jahre				
Studie 15-50821	8 (1,7 %)		7 (1,5 %)	
Studie 15-50718	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	
45 bis 54 Jahre				
Studie 15-50821	113 (24,4 %)		106 (23,2 %)	
Studie 15-50718	45 (12,4 %)		5 (7,9 %)	
55 bis 64 Jahre				
Studie 15-50821	260 (56,2 %)		266 (58,3 %)	
Studie 15-50718	196 (54,0 %)		36 (57,1 %)	
≥ 65 Jahre				
Studie 15-50821	82 (17,7 %)		77 (16,9 %)	
Studie 15-50718	122 (33,6 %)		22 (34,9 %)	
Größe (cm), [Median, (Spannweite)]				
Studie 15-50310	162,6 (132,0; 180,0)		162,6 (137,5; 180,5)	
Studie 15-50821	162,0 (140,0; 183,0)		162,5 (144,0; 180,0)	
Studie 15-50310x	163,0 (147,0; 172,7)		163,0 (142,2; 173,2)	
Studie 15-50312	162,5 (137,5; 178,0)		-	
Gewicht (kg), [Median, (Spannweite)]				
Studie 15-50310	66,8 (37,6; 106,6)		67,7 (43,1; 113,4)	
Studie 15-50821	67,7 (40,7; 108,1)		68,4 (39,6; 111,8)	
Studie 15-50310x	65,0 (37,6; 106,6)		65,0 (48,2; 92,4)	
Studie 15-50312	69,7 (43,1; 106,4)		-	
BMI (kg/m²), [Median, (Spannweite)]				
Studie 15-50310	25,4 (15,7; 48,6)		25,3 (17,4; 38,0)	
Studie 15-50821	25,7 (16,7; 37,0)		25,9 (16,5; 38,7)	
Studie 15-50310x	24,0 (15,7; 36,8)		24,3 (18,7; 33,6)	
Studie 15-50312	26,3 (17,4; 38,0)		-	
Ethnische Herkunft, n (%)				
Hispanisch oder lateinamerikanisch				
Studie 15-50310	20 (7,2 %)		24 (9,0 %)	
Studie 15-50310x	3 (4,3 %)		2 (4,1 %)	
Studie 15-50312	21 (7,0 %)		-	
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch				
Studie 15-50310	256 (92,8 %)		244 (91,0 %)	
Studie 15-50310x	66 (95,7 %)		47 (95,9 %)	
Studie 15-50312	280 (93,0 %)		-	

Charakteristika	Ospemifen 60 mg + BSC ¹		Placebo + BSC ¹	
	Studie 15-50310:	N=276	Studie 15-50310:	N=268
	Studie 15-50821:	N=463	Studie 15-50821:	N=456
	Studie 15-50310x:	N=69	Studie 15-50310x:	N=49
	Studie 15-50312:	N=301	Studie 15-50312:	-
	Studie 15-50718:	N=363	Studie 15-50718:	N=63
Ethnie, n (%)				
Weiße				
Studie 15-50310	249 (90,2 %)		242 (90,3 %)	
Studie 15-50821	409 (88,3 %)		396 (86,8 %)	
Studie 15-50310x	61 (88,4 %)		43 (87,8 %)	
Studie 15-50312	278 (92,4 %)		-	
Studie 15-50718	361,0 (99,4 %)		63,0 (100,0 %)	
Schwarze / Afroamerikaner				
Studie 15-50310	18 (6,5 %)		14 (5,2 %)	
Studie 15-50821	28 (6,0 %)		35 (7,7 %)	
Studie 15-50310x	4 (5,8 %)		2 (4,1 %)	
Studie 15-50312	11 (3,7 %)		-	
Studie 15-50718	1,0 (0,3 %)		0 (0,0 %)	
Asiaten				
Studie 15-50310	4 (1,4 %)		6 (2,2 %)	
Studie 15-50821	8 (1,7 %)		3 (0,7 %)	
Studie 15-50310x	2 (2,9 %)		1 (2,0 %)	
Studie 15-50312	6 (2,0 %)		-	
Studie 15-50718	1,0 (0,3 %)		0 (0,0 %)	
Indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen				
Studie 15-50310	2 (0,7 %)		1 (0,4 %)	
Studie 15-50310x	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	
Studie 15-50312	3 (1,0 %)		-	
Hawaiianische / andere Pazifik-Insulaner				
Studie 15-50310	1 (0,4 %)		0 (0,0 %)	
Studie 15-50821	2 (0,4 %)		0 (0,0 %)	
Studie 15-50310x	1 (1,4 %)		0 (0,0 %)	
Studie 15-50312	-		-	
Studie 15-50718	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	
Andere				
Studie 15-50310	2 (0,7 %)		4 (1,5 %)	
Studie 15-50821	16 (3,5 %)		22 (4,8 %)	
Studie 15-50310x	1 (1,4 %)		2 (4,1 %)	
Studie 15-50312	3 (1,0 %)		-	
Studie 15-50718	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	

	Ospemifen 60 mg + BSC ¹	Placebo + BSC ¹
Charakteristika	Studie 15-50310: N=276 Studie 15-50821: N=463 Studie 15-50310x: N=69 Studie 15-50312: N=301 Studie 15-50718: N=363	Studie 15-50310: N=268 Studie 15-50821: N=456 Studie 15-50310x: N=49 Studie 15-50312: - Studie 15-50718: N=63
Länder, n (%)		
Belgien		
Studie 15-50718	101 (27,8 %)	18 (0,7 %)
Dänemark		
Studie 15-50718	56 (15,4 %)	9 (14,3 %)
Finnland		
Studie 15-50718	177 (48,8 %)	31 (49,2 %)
Schweden		
Studie 15-50718	29 (8,0 %)	5 (7,9 %)
BSC: Best Supportive Care; BMI: Body Mass Index; N: Anzahl der Patienten zu Baseline		
1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310, 15-50821 und 15-50718 (nach Woche 12) nach dem individuellen Bedarf angewendet.		
Quelle: (Shionogi 2009a, 2009b, 2009c, 2010, 2011)		

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gynäkologische Charakteristika)

Charakteristika	Ospemifen 60 mg + BSC ¹		Placebo + BSC ¹	
	Studie 15-50310:	N=276	Studie 15-50310:	N=268
	Studie 15-50821:	N=463	Studie 15-50821:	N=456
	Studie 15-50310x:	N=69	Studie 15-50310x:	N=49
	Studie 15-50312:	N=301	Studie 15-50312:	-
	Studie 15-50718:	N=363	Studie 15-50718:	N=63
Intakter Uterus, n (%)				
Ja				
Studie 15-50310	128 (46,4 %)		122 (45,5 %)	
Studie 15-50821	242 (52,3 %)		245 (53,8 %)	
Nein				
Studie 15-50310	148 (53,6 %)		146 (54,5 %)	
Studie 15-50821	221 (47,7 %)		210 (46,2 %)	
Intakte Zervix, n (%)				
Ja				
Studie 15-50310	133 (48,2 %)		129 (48,1 %)	
Studie 15-50821	259 (55,9 %)		259 (56,8 %)	
Nein				
Studie 15-50310	143 (51,8 %)		139 (51,9 %)	
Studie 15-50821	204 (44,1 %)		197 (43,2 %)	
Anzahl Schwangerschaften, [Median, (Spannweite)]				
Studie 15-50310	2 (0; 9)		2 (0; 7)	
Studie 15-50821	2 (0; 8)		2 (0; 11)	
Anzahl vaginaler Geburten, [Median, (Spannweite)]				
Studie 15-50310	2 (0; 9)		2 (0; 7)	
Studie 15-50821	2 (0; 7)		2 (0; 9)	
Studie 15-50718, n (%)				
0	51 (14,0 %)		8 (12,7 %)	
1	53 (14,6 %)		11 (17,5 %)	
2	147 (40,5 %)		30 (47,6 %)	
Anzahl Harnwegsinfektionen in den letzten sechs Monaten, n (%)				
0				
Studie 15-50310	239 (86,6 %)		242 (90,3 %)	
Studie 15-50821	420 (90,7 %)		405 (88,8 %)	
1				
Studie 15-50310	24 (8,7 %)		17 (6,3 %)	
Studie 15-50821	31 (6,7 %)		37 (8,1 %)	
2				
Studie 15-50310	9 (3,3 %)		8 (3,0 %)	
Studie 15-50821	7 (1,5 %)		7 (1,5 %)	
3				
Studie 15-50310	2 (0,7 %)		1 (0,4 %)	
Studie 15-50821	4 (0,9 %)		4 (0,9 %)	
4 oder mehr				
Studie 15-50310	1 (0,4 %)		0 (0,0 %)	
Studie 15-50821	1 (0,2 %)		3 (0,7 %)	

Charakteristika	Ospemifen 60 mg + BSC ¹		Placebo + BSC ¹	
	Studie 15-50310: Studie 15-50821: Studie 15-50310x: Studie 15-50312: Studie 15-50718:	N=276 N=463 N=69 N=301 N=363	Studie 15-50310: Studie 15-50821: Studie 15-50310x: Studie 15-50312: Studie 15-50718:	N=268 N=456 N=49 - N=63
Gegenwärtige Hitzewallungen, n (%)				
Ja				
Studie 15-50310	174 (63,0 %)		155 (57,8 %)	
Studie 15-50821				
Leicht	143 (30,9 %)		152 (33,3 %)	
Mittelschwer	101 (21,8 %)		90 (19,7 %)	
Schwer	29 (6,3 %)		39 (8,6 %)	
Nein				
Studie 15-50310	102 (37,0 %)		113 (42,2 %)	
Studie 15-50821	190 (41,0 %)		175 (38,4 %)	
Anzahl der Tage mit Hitzewallungen pro Monat, [Median, (Spannweite)]				
Studie 15-50310	25,5 (1; 31)		20 (1; 31)	
Studie 15-50821	20,0 (1; 31)		15,0 (0; 31)	
Zuvor erfolgte Hormonbehandlung, n (%)				
Ja				
Studie 15-50310	54 (19,6 %)		50 (18,7 %)	
Studie 15-50821*				
Jegliche Hormonbehandlung	284 (61,3 %)		251 (55,0 %)	
HT ²	232 (50,1 %)		210 (46,1 %)	
Vaginale Hormonprodukte	145 (31,3 %)		110 (24,1 %)	
Nein				
Studie 15-50310	222 (80,4 %)		218 (81,3 %)	
Studie 15-50821	179 (38,7 %)		205 (45,0 %)	
Studie 15-50718	153 (42,1 %)		30 (47,6 %)	
Dauer der zuvor erfolgten Hormonbehandlung pro Monat, [Median, (Spannweite)]				
Studie 15-50718	60 (0; 264)		84 (3; 192)	
Erfüllung der Wash-out Voraussetzung, n (%)				
Ja				
Studie 15-50718	209 (99,5 %)		32 (97,0 %)	
Nein				
Studie 15-50718	1 (0,5 %)		1 (3,0 %)	
Zuvor erfolgte vaginale Estrogentherapie, n (%)				
Ja				
Studie 15-50718	124 (34,2 %)		25 (39,7 %)	
Nein				
Studie 15-50718	239 (65,8 %)		38 (60,3 %)	
Erfüllung der 14-tägigen Wash-out Voraussetzung, n (%)				
Ja				
Studie 15-50718	124 (100,0 %)		25 (100,0 %)	
Nein				
Studie 15-50718	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	
Entfernung beider Eierstöcke, n (%)				
Ja				
Studie 15-50718	4 (1,1 %)		0 (0,0 %)	
Nein				
Studie 15-50718	359 (98,9 %)		63 (100,0 %)	

Charakteristika	Ospemifen 60 mg + BSC ¹	Placebo + BSC ¹
	Studie 15-50310: N=276 Studie 15-50821: N=463 Studie 15-50310x: N=69 Studie 15-50312: N=301 Studie 15-50718: N=363	Studie 15-50310: N=268 Studie 15-50821: N=456 Studie 15-50310x: N=49 Studie 15-50312: - Studie 15-50718: N=63
Uterusprolaps, n (%)		
Normal positionierte Zervix oder vaginaler Apex		
Studie 15-50718	319 (88,6 %)	57 (93,4 %)
Weniger als die Hälfte der Entfernung zum hymenalen Ring		
Studie 15-50718	41 (11,4 %)	4 (6,6 %)
Mehr als die Hälfte der Entfernung zum hymenalen Ring		
Studie 15-50718	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Bis zum hymenalen Ring		
Studie 15-50718	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zur Hälfte außerhalb des hymenalen Rings oder mehr		
Studie 15-50718	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Vaginalprolaps, n (%)		
Leichtes Hervortreten beim Valsalva-Test bzw. kein Symptom		
Studie 15-50718	285 (79,2 %)	53 (86,9 %)
Größe eines Hühnerreis		
Studie 15-50718	75 (20,8 %)	8 (13,1 %)
Annäherung an die Ebene des Hymens bzw. Hervortreten aus dem Hymen		
Studie 15-50718	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Deutlich sichtbar außerhalb		
Studie 15-50718	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Leichtes Hervortreten beim Valsalva-Test bzw. kein Symptom		
Studie 15-50718	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

BSC: Best Supportive Care; HT: Hormontherapie; N: Anzahl der Patienten zu Baseline
1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310, 15-50821 und 15-50718 (nach Woche 12) nach dem individuellen Bedarf angewendet.
2. Ausgenommen vaginale Hormonprodukte.
* Patientinnen konnten mehrere Hormonbehandlungen gleichzeitig erhalten haben.
Quelle: (Shionogi 2009a, 2009b, 2009c, 2010, 2011)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die demografischen und gynäkologischen Charakteristika sind insgesamt in allen eingeschlossenen Studien konsistent und unterscheiden sich nicht wesentlich in den

jeweiligen Studienarmen. Im Folgenden werden das Studiendesign, die Studienpopulation und die statistischen Methoden in der jeweiligen Studie beschrieben.

Studie 15-50310, 15-50310x und 15-50312

Studiendesign

Die Studie 15-50310 wurde von Januar 2006 bis November 2007 durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ospemifen in postmenopausalen Frauen mit diagnostizierter VVA untersucht wurde. In die Studie wurden 826 Patientinnen eingeschlossen und nach einem Randomisierungsschema von 1:1:1 den Behandlungsgruppen Ospemifen 30 mg, Ospemifen 60 mg oder Placebo zugeteilt. Bei der Randomisierung wurde nach dem Status des Uterus (intakt und nicht intakt) stratifiziert. Die Randomisierung erfolgte auf Basis eines computergenerierten dreistelligen Randomisierungscodes, der von einem externen Dienstleister erzeugt wurde. Die Patientinnen und alle Personen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet.

Die Patientinnen nahmen über einen Zeitraum von zwölf Wochen jeden Morgen zur Mahlzeit eine Dosis der Studienmedikation (eine Ospemifen 30 mg Tablette oder eine Ospemifen 60 mg Tablette) oder eine Placebo Tablette ein. In allen Behandlungsgruppen wurden BSC (nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien) nach Bedarf angewendet.

In der Studie wurde die Abnahme der Intensität mittelschwerer bis schwerer Symptome der VVA (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen und Blutung bei sexueller Aktivität) mittels eines validierten Fragebogens untersucht. Dabei wurden vaginale Trockenheit und Dyspareunie, welche die Patientinnen vor dem Studienbeginn am häufigsten als MBS angegeben hatten, für den primären Wirksamkeitsendpunkt herangezogen. Zudem wurde der Anteil der Responder, der anhand physiologischer und symptomatischer Änderung operationalisiert wurde, als ein wichtiger patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt untersucht. Sicherheitsendpunkte wurden ebenfalls untersucht.

Zur Überprüfung der Langzeit-Sicherheit von Ospemifen wurden nach Ende der Studie 15-50310 Patientinnen mit intaktem Uterus in die Studie 15-50310x und Patientinnen ohne intakten Uterus in die Studie 15-50312 eingeschlossen.

Die Studie 15-50310x wurde von Mai 2006 bis September 2009 als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie durchgeführt. In die Studie wurden 180 Patientinnen aus der Vorläuferstudie 15-50310 eingeschlossen. Die Patientinnen verblieben in denselben Behandlungsgruppen, in welche sie in der Studie 15-50310 randomisiert waren. Die Behandlungswochen wurden kontinuierlich von der zwölften Woche der Vorläuferstudie weitergeführt und die Patientinnen nahmen für weitere 40 Wochen jeden Morgen zur Mahlzeit eine Dosis der Studienmedikation (eine Ospemifen 60 mg Tablette) oder eine Placebo Tablette ein. Nach der gesamten Behandlungsdauer von 52 Wochen folgte eine vierwöchige Nachbeobachtungsphase.

Die Studie 15-50312 wurde von Mai 2006 bis Dezember 2008 als offene, einarmige, multizentrische Phase III Studie durchgeführt. In die Studie wurden 302 Patientinnen aus der Vorläuferstudie 15-50310 eingeschlossen. Alle Patientinnen erhielten für 40 Wochen jeden Morgen zur Mahlzeit eine Ospemifen 60 mg Tablette. Nach der gesamten Behandlungsdauer von 52 Wochen folgte eine vierwöchige Nachbeobachtungsphase.

In der Studie 15-50310x und 15-50312 wurden nur Sicherheitsendpunkte untersucht.

Die untersuchten und im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte beruhen auf der Intention-to-treat (ITT) Population, die alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation umfasste.

Studienpopulation

Die demografischen und gynäkologischen Charakteristika unterschieden sich in den drei Studien und den jeweiligen Studienarmen nicht wesentlich (vgl. Tabelle 4-7, Tabelle 4-8). Das mediane Alter war in der Studie 15-50310 wie auch der nachfolgenden Langzeit-Sicherheitsstudie 15-50310x in den jeweiligen Studienarmen gleich (58 Jahre) und fast identisch zum medianen Alter in der Langzeit-Sicherheitsstudie 15-50312 (59 Jahre). Auch die mediane Körpergröße (162,5 cm bis 163,0 cm), das mediane Gewicht (65,0 kg bis 69,7 kg) und der mediane BMI (24,0 kg/m² bis 26,3 kg/m²) waren in allen drei Studien und den jeweiligen Studienarmen sehr ähnlich. Ebenso war die ethnische Herkunft der Patientinnen zwischen den Studien und den jeweiligen Studienarmen vergleichbar (hispanisch oder lateinamerikanisch: 4,1 % bis 9,0 %; nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 91,0 % bis 95,7 %). Die ethnische Herkunft des Großteils der Patientinnen in allen drei Studien und in den jeweiligen Studienarmen war Weiße (87,8 % bis 92,4 %) (vgl. Tabelle 4-7).

In der Studie 15-50310 hatten sowohl im Ospemifen plus BSC- als auch im Placebo plus BSC-Arm etwas weniger als die Hälfte der Patientinnen einen intakten Uterus (46,4 % vs. 45,5 %) oder eine intakte Zervix (48,2 % vs. 48,1 %) (vgl. Tabelle 4-8). Sowohl im Ospemifen plus BSC- als auch im Placebo plus BSC-Arm der Studie 15-50310 litt ein Großteil der Patientinnen nicht an Harnwegsinfektion innerhalb der letzten sechs Monaten (86,6 % vs. 90,3 %) (vgl. Tabelle 4-8). In der Studie 15-50310 war auch der Anteil der Patientinnen, die gegenwärtig von Hitzewallungen betroffen waren, im Ospemifen plus BSC- und im Placebo plus BSC-Arm sehr ähnlich (63,0 % vs. 57,8 %) (vgl. Tabelle 4-8). Auch die mediane Anzahl der Tage mit Hitzewallungen pro Monat war zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar (25,5 Tage vs. 20,0 Tage) (vgl. Tabelle 4-8). Ebenso war der Anteil der Patientinnen, die zuvor eine Hormonbehandlung erhielten, im Ospemifen plus BSC- und im Placebo plus BSC-Arm vergleichbar (19,6 % vs. 18,7 %) (vgl. Tabelle 4-8).

Statistische Methoden

Für die Wirksamkeitsendpunkte bewerteten die Patientinnen die Intensität jedes Symptoms mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3). Für Endpunkte, die auf das MBS Bezug nahmen, gaben die Patientinnen zum Zeitpunkt der Randomisierung an, welches der als mittelschwer bis schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer

Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala. Somit umfasste eine Response eine Änderung der Intensität des jeweiligen Symptoms von mittelschwer zu mindestens leicht beziehungsweise von schwer zu mindestens mittelschwer. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Gruppen wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für die Sicherheitsendpunkte wurden zum Vergleich zwischen den Gruppen das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0.05$ ermittelt wurde. Für die Endpunkte mit mindestens fünf beobachteten Fällen wurden Chi-Quadrat Tests und für die Endpunkte mit weniger als fünf beobachteten Fällen exakte Tests nach Fisher durchgeführt.

Studie 15-50821

Studiendesign

Die Studie 15-50821 wurde von August 2008 bis Juli 2009 als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, Phase III Studie durchgeführt. Wirksamkeit und Sicherheit von Ospemifen wurden in postmenopausalen Frauen mit diagnostizierter VVA untersucht. In die Studie wurden 919 Patientinnen eingeschlossen und nach einem Randomisierungsschema von 1:1 innerhalb des Stratum (vaginale Trockenheit und Dyspareunie) den Behandlungsgruppen Ospemifen 60 mg oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines computerbasierten Zufallszahlengenerators und wurde von einem externen Dienstleister durchgeführt. Die Patientinnen und alle Personen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet.

Die Patientinnen nahmen über einen Zeitraum von zwölf Wochen jeden Morgen zur Mahlzeit eine Dosis der Studienmedikation (eine Ospemifen 60 mg Tablette) oder eine Placebo Tablette ein. In beiden Behandlungsgruppen wurde BSC (nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien) nach Bedarf angewendet.

Analog zur Studie 15-50310 wurde in der Studie 15-50821 die Abnahme der Intensität mittelschwerer bis schwerer Symptome der VVA (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen und Blutung bei sexueller Aktivität) mittels eines validierten Fragebogens untersucht. Dabei wurden vaginale Trockenheit und Dyspareunie, welche die Patientinnen vor dem Studienbeginn als MBS angegeben hatten, für den primären Wirksamkeitsendpunkt herangezogen. Zudem wurde der Anteil der Responder, die anhand physiologischer und symptomatischer Änderung operationalisiert wurden, als ein wichtiger patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt untersucht. Sicherheitsendpunkte wurden ebenfalls untersucht.

Die untersuchten und im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte beziehen sich auf der Intention-to-treat (ITT) Population, die alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation umfasste.

Studienpopulation

Die demografischen und gynäkologischen Charakteristika unterschieden sich in den beiden Studienarmen nicht wesentlich (vgl. Tabelle 4-7, Tabelle 4-8). Das mediane Alter lag bei der Ospemifen plus BSC- wie auch der Placebo plus BSC-Behandlung bei 58 Jahren. Auch die Verteilung auf die jeweiligen Altersgruppen war in beiden Studienarmen sehr ähnlich. Im Ospemifen plus BSC- und im Placebo plus BSC-Arm gehörten mehr als die Hälfte der Patientinnen der Altersgruppe 55 bis 64 Jahre an (56,2 % vs. 58,3 %). Die zweitgrößte Altersgruppe war in beiden Studienarmen die Gruppe 45-54 Jahre (24,4 % vs. 23,2 %), gefolgt von der Altersgruppe ≥ 65 Jahre (17,7 % vs. 16,9 %) und der Altersgruppe < 45 Jahre (1,7 % vs. 1,5 %) (vgl. Tabelle 4-7). Zwischen dem Ospemifen plus BSC- und dem Placebo plus BSC-Arm waren ebenso die mediane Körpergröße (162,0 cm vs. 162,5 cm), das mediane Gewicht (67,7 kg vs. 68,4 kg) und der mediane BMI (25,7 vs. 25,9) vergleichbar. Sowohl in der Ospemifen plus BSC- als auch der Placebo plus BSC-Gruppe gehörte der Großteil der Patientinnen der Ethnie Weiße an (88,3 % vs. 86,8 %) (vgl. Tabelle 4-7).

Im Ospemifen plus BSC- als auch im Placebo plus BSC-Arm war bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen der Uterus intakt (52,3 % vs. 53,8 %). Auch die Zervix war in beiden Armen bei etwa der Hälfte der Patientinnen unversehrt (55,9 % vs. 56,8 %) (vgl. Tabelle 4-8). Sowohl im Ospemifen plus BSC- als auch im Placebo plus BSC-Arm litten die meisten Patientinnen innerhalb der letzten sechs Monate nicht an einer Harnwegsinfektion (90,7 % vs. 88,8 %) (vgl. Tabelle 4-8). Die mediane Anzahl der Tage mit Hitzewallungen pro Monat war im Ospemifen plus BSC- und im Placebo plus BSC-Arm ähnlich (20,0 Tage vs. 15,0 Tage) (vgl. Tabelle 4-8). Der Anteil der Patientinnen, die zuvor eine Hormonbehandlung erhielten, war im Ospemifen plus BSC- und im Placebo plus BSC-Arm vergleichbar, dabei haben der Großteil der Patientinnen eine Hormonbehandlung erhalten (61,3 % vs. 55,0 %), gefolgt von Hormonersatztherapie ausschließlich vaginaler Hormonprodukte (50,1 % vs. 46,1 %) und Hormonbehandlung mit vaginalen Hormonprodukten (31,3 % vs. 24,1 %) (vgl. Tabelle 4-8).

Statistische Methoden

Für die Wirksamkeitsendpunkte bewerteten die Patientinnen die Intensität jedes Symptoms mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3). Für Endpunkte, die auf das MBS Bezug nahmen, gaben die Patientinnen zum Zeitpunkt der Randomisierung an, welches der als mittelschwer bis schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala. Somit umfasste eine Response eine Änderung der Intensität des jeweiligen Symptoms von mittelschwer zu mindestens leicht beziehungsweise von schwer zu mindestens mittelschwer. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Gruppen wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für die Sicherheitsendpunkte wurden die Sicherheitsparameter von Ospemifen 60 mg plus BSC und Placebo plus BSC einander gegenübergestellt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Gruppen wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0.05$ ermittelt wurde.

Für die Endpunkte mit mindestens fünf beobachteten Fällen wurden Chi-Quadrat Tests und für die Endpunkte mit weniger als fünf beobachteten Fällen exakte Tests nach Fisher durchgeführt.

Studie 15-50718

Studiendesign

Die Studie 15-50718 wurde von November 2007 bis Juni 2009 durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie, in der die Langzeit-Sicherheit von Ospemifen in postmenopausalen Frauen mit diagnostizierter VVA und intaktem Uterus untersucht wurden. In die Studie wurden 426 Patientinnen eingeschlossen und nach einem Randomisierungsschema von 6:1 den Behandlungsgruppen Ospemifen 60 mg oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung wurde von einem externen Dienstleister vorgenommen und in zufällig permutierten Blöcken durchgeführt und nach Studienzentren stratifiziert. Die Patientinnen und alle Personen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet.

Die Patientinnen nahmen über einen Zeitraum von 52 Wochen jeden Morgen zur Mahlzeit eine Dosis der Studienmedikation (eine Ospemifen 60 mg Tablette) oder eine Placebo Tablette ein. Nach Woche 12 wurde in beiden Behandlungsgruppen BSC (nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien) nach Bedarf angewendet.

In der Studie wurden die Sicherheitsendpunkte untersucht und dargestellt.

Studienpopulation

Die demografischen und gynäkologischen Charakteristika unterschieden sich in beiden Studienarmen nicht wesentlich (vgl. Tabelle 4-7, Tabelle 4-8). Das mediane Alter war im Ospemifen- und Placebo-Arm sehr ähnlich (61 Jahre vs. 62 Jahre). Auch die Verteilung der Patientinnen auf die jeweiligen Altersgruppen unterschied sich im Ospemifen- und Placebo-Arm nicht wesentlich (55 bis 64 Jahre: 54,0 % vs. 57,1 %; ≥ 65 Jahre: 33,6 % vs. 34,9 %; 45-54 Jahre: 12,4 % vs. 7,9 %; < 45 Jahre: 0 % vs. 0 %). Im Placebo-Arm gehörten 100 % der Patientinnen der Ethnie Weiße an, während im Ospemifen-Arm 99,4 % dieser Ethnie angehörten. In Dänemark, Finnland und Schweden wurden für beide Studienarme anteilig ähnlich viele Patientinnen rekrutiert. Lediglich in Belgien wurden anteilig mehr Patientinnen im Ospemifen-Arm als im Placebo-Arm rekrutiert (27,8 % vs. 0,7 %) (vgl. Tabelle 4-7).

In beiden Studienarmen unterzogen sich etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen zuvor einer Hormonbehandlung (Ospemifen-Arm 57,9 % vs. Placebo-Arm 52,4 %) (vgl. Tabelle 4-8). Die mediane Dauer der Hormonbehandlung lag im Ospemifen-Arm bei 60 Monaten und im Placebo-Arm bei 84 Monaten. In beiden Armen war die Wash-out Voraussetzung bezüglich der Hormonbehandlung bei fast allen Patientinnen erfüllt (Ospemifen-Arm 99,5 % vs. Placebo-Arm 97,0 %). Sowohl im Ospemifen- als auch im Placebo-Arm wurden etwa ein Drittel der Patientinnen zuvor mit vaginalen Estrogenprodukten behandelt (34,2 % vs. 39,7 %). Die 14-tägige Wash-out Voraussetzung bezüglich der vaginalen Estrogentherapie war in beiden Studienarmen bei allen Patientinnen erfüllt (vgl. Tabelle 4-8). Beide Eierstöcke

wurden bei keiner der Patientinnen im Placebo-Arm und nur bei 1,1 % der Patientinnen im Ospemifen-Arm entfernt (vgl. Tabelle 4-8). Sowohl im Ospemifen- als auch im Placebo-Arm wies ein Großteil der Patientinnen eine normal positionierte Zervix und vaginalen Gipfel auf (88,6 % vs. 93,4 %). In beiden Studien-Armen war bei den restlichen Patientinnen der Uterus weniger als halbwegs bis zum Hymenalring gesenkt (Ospemifen-Arm, 11,4 % vs. Placebo-Arm 6,6 %). Im Ospemifen-Arm war bei 79,2 % und im Placebo-Arm bei 86,9 % der Patientinnen die Scheidensenkung normal, während jeweils 20,8 % und 13,1 % der Patientinnen etwas Schwellung während Valsalva ohne Symptom aufwiesen (vgl. Tabelle 4-8).

Statistische Methoden

Für die Sicherheitsendpunkte wurden die Sicherheitsparameter von Ospemifen 60 mg plus BSC und Placebo plus BSC einander gegenübergestellt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Gruppen wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0.05$ ermittelt wurde. Für die Endpunkte mit mindestens fünf beobachteten Fällen wurden Chi-Quadrat Tests und für die Endpunkte mit weniger als fünf beobachteten Fällen exakte Tests nach Fisher durchgeführt.

Darstellung der Dosierung von Ospemifen

In den Studien 15-50310 und 15-50310x wurde Ospemifen 30 mg ebenfalls untersucht. Da die zugelassene Dosierung Ospemifen 60 mg beträgt, wird für die Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier der Fokus auf die zugelassene Dosierung gerichtet. Ergebnisse von Ospemifen 30 mg werden in Modul 5 angehängt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien 15-50310, 15-50821, 15-50310x, 15-50312 und 15-50718 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studien wurden in europäischen Industrieländern (Belgien, Dänemark, Finnland, Schweden) oder in den USA durchgeführt. Die ethnische Herkunft des Großteils (> 85 %) der Patientinnen in allen Studien und in den jeweiligen Studienarmen war Weiße (siehe Tabelle 4-7).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studien hinsichtlich der betrachteten Patientenpopulation direkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
15-50310	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50310x	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50312	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	—
15-50821	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50718	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, dabei wurde der Randomisierungscode rein zufällig generiert. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte war ergebnisunabhängig. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft.

Studie 15-50310x

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, wobei die Patientinnen die Behandlung fortsetzten, in die sie in der Vorläuferstudie 15-50310 randomisiert wurden. Die Gruppenzuteilung und Erzeugung des Randomisierungscode waren aus der Studie 15-50310 maßgeblich. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte war ergebnisunabhängig. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft.

Studie 15-50312

Es handelt sich um eine offene und einarmige Studie. Daher ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studienergebnisse methodisch nicht möglich.

Studie 15-50821

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, dabei wurde der Randomisierungscode rein zufällig generiert. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte war ergebnisunabhängig. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft.

Studie 15-50718

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, dabei wurde der Randomisierungscode rein zufällig generiert. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte war ergebnisunabhängig. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie der Patientenrelevanz Endpunkte	Betrachtete Studien				
	15-50310	15-50310x	15-50312	15-50821	15-50718
Morbidität					
Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein

Kategorie der Patientenrelevanz Endpunkte	Betrachtete Studien				
	15-50310	15-50310x	15-50312	15-50821	15-50718
Nebenwirkungen					
Sicherheitsendpunkte					
○ Mortalität	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
○ UE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
○ SUE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
○ Therapieabbruch wegen UE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
MBS: Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12

Studie	Operationalisierung
15-50310	<p>Anteil an Patientinnen, auf die die folgenden Bedingungen in Woche 12 zutrafen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des MV um mindestens 10 vom Zeitpunkt des Screenings bis Woche 12 • Abnahme des vaginalen pH-Wertes um mindestens 0,5 vom Zeitpunkt des Screenings bis Woche 12 • Abnahme der Intensität des MBS, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Randomisierung bis Woche 12 widerspiegelte <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden RR, OR und RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50821	<p>Anteil an Patientinnen, auf die die folgenden Bedingungen in Woche 12 zutrafen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des MV um mindestens 10 vom Zeitpunkt des Screenings bis Woche 12 • Abnahme des vaginalen pH-Wertes um mindestens 0,5 vom Zeitpunkt des Screenings bis Woche 12 • Abnahme der Intensität des MBS, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Randomisierung bis Woche 12 widerspiegelte <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden RR, OR und RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50310x	Nicht relevant.
15-50312	Nicht relevant.
15-50718	Nicht relevant.
<p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MBS: Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); MV: Vaginaler Reifungswert; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Shionogi 2009a, 2010)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
15-50310	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50821	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie 15-50821

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12						
Studie Behandlungsgruppe	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko- differenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
Gepoolte Studien 15-50310/15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	739	277 (37,5 %)	12,17 [8,31; 18,25]	7,98 [5,67; 11,23]	0,33 [0,29; 0,37]	<0,001
Placebo + BSC	724	34 (4,7 %)				
Studie 15-50310 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	276	93 (33,7 %)	14,62 [7,11; 33,71]	10,03 [5,17; 19,48]	0,30 [0,24; 0,36]	<0,001
Placebo + BSC	268	9 (3,4 %)				
Studie 15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	463	184 (39,7 %)	11,37 [7,22; 18,47]	7,25 [4,87; 10,78]	0,34 [0,29; 0,39]	<0,001
Placebo + BSC	456	25 (5,5 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MBS: aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); MV: Vaginaler Reifungsindex; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet. 2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 3. Als Responder wurden Patientinnen definiert, auf die die folgenden Bedingungen zutrafen: - Zunahme des MV um mindestens 10 von Screenings bis Woche 12 - Abnahme des vaginalen pH-Wertes um mindestens 0,5 von Screenings bis Woche 12 - Abnahme der Intensität des MBS, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Randomisierung bis Woche 12 widerspiegelte 4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert. 5. Dargestellt sind die Rohwerte. 6. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Quelle: (Shionogi 2016a, 2016b)						

Sowohl in der Studie 15-50310 als auch in der Studie 15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger die definierten physiologischen und symptomatischen Responder-Kriterien als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 10,03; 95 %-KI [5,17; 19,48]; Studie 15-50821: RR 7,25; 95 %-KI [4,87; 10,78]) (vgl. Tabelle 4-13). Der Behandlungsvorteil von Ospemifen plus BSC hinsichtlich der Linderung physiologischer und symptomatischer Symptome der VVA wurde von Odds Ratio (Studie 15-50310: OR 14,62;

95 %-KI [7,11; 33,71]; Studie 15-50821: OR 11,37; 95 %-KI [7,22; 18,47]) und Risikodifferenz (Studie 15-50310: RD 0,30; 95 %-KI [0,24; 0,36]; Studie 15-50821: RD 0,34; 95 %-KI [0,29; 0,39]) bestätigt.

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Folgenden beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 durchgeführt (vgl. Tabelle 4-13), da die beiden Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts ausreichend homogen sind.

In der gepoolten Analyse zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC einen konsistenten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung physiologischer und symptomatischer Symptome der VVA im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 7,98; 95 %-KI [5,67; 11,23]) (vgl. Tabelle 4-13, Abbildung 4-2).

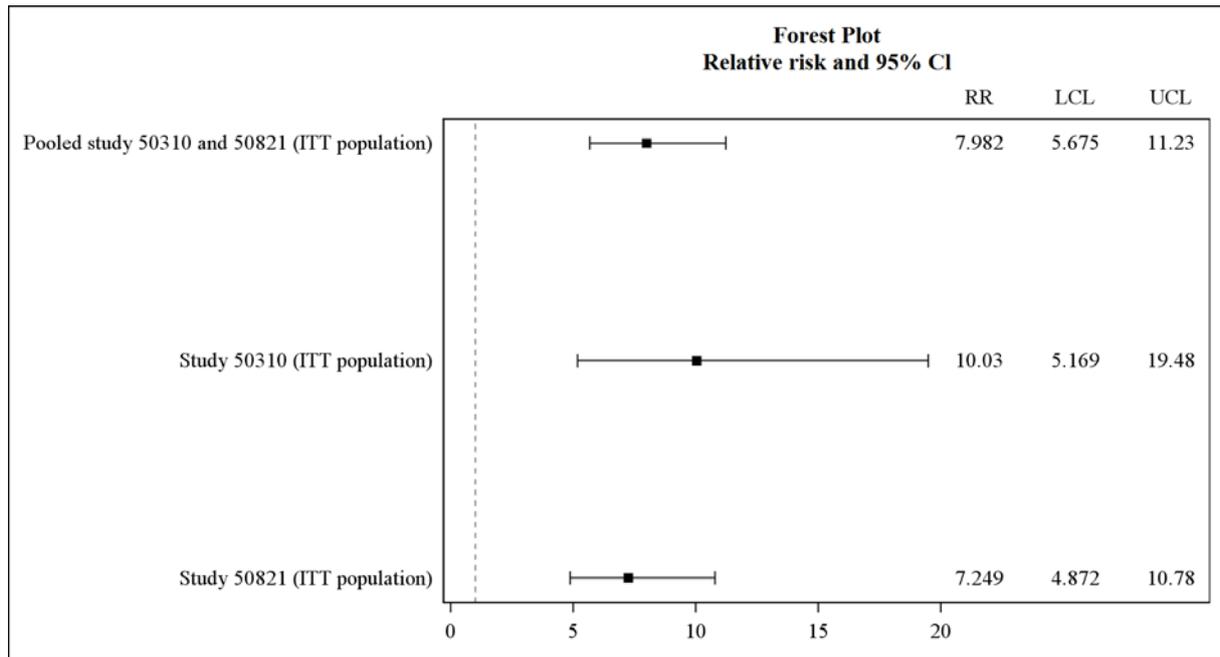


Abbildung 4-2: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12

Studie	Operationalisierung
15-50310	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS: vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität jedes Symptoms von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen dann an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete (MBS). Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50821	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS: vaginale Trockenheit, Dyspareunie) um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität jedes Symptoms von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen dann an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete (MBS). Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50310x	Nicht relevant.
15-50312	Nicht relevant.
15-50718	Nicht relevant.
<p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MBS: aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VVA: vulvovaginale Atrophie Quelle: (Shionogi 2009a, 2010)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
15-50310	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50821	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie 15-50821

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12						
Studie Behandlungsgruppe	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko- differenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
Studie 15-50310 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	275	198 (72,0 %)	2,05 [1,41; 2,98]	1,29 [1,14; 1,47]	0,16 [0,08; 0,24]	<0,001
Placebo + BSC	266	148 (55,6 %)				
Studie 15-50821 (ITT- Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	463	355 (76,7 %)	1,74 [1,29; 2,35]	1,17 [1,08; 1,28]	0,11 [0,05; 0,17]	<0,001
Placebo + BSC	456	298 (65,4 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MBS: aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; VVA: vulvovaginale Atrophie 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet. 2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des MBS, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte. 4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert. 5. Dargestellt sind die Rohwerte. 6. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Quelle: (Shionogi 2016a, 2016b)						

Sowohl in der Studie 15-50310 als auch in der Studie 15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS der VVA, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,29; 95 %-KI [1,14; 1,47]; Studie 15-50821: RR 1,17; 95 %-KI [1,08; 1,28]); (vgl. Tabelle 4-16). Der Behandlungsvorteil von Ospemifen plus BSC hinsichtlich der Abnahme der Intensität des MBS der VVA wurde von Odds Ratio (Studie 15-50310: OR 2,05; 95 %-KI [1,41; 2,98]; Studie 15-50821: OR 1,74; 95 %-KI [1,29; 2,35]) und Risikodifferenz (Studie 15-50310: RD 0,16; 95 %-KI [0,08; 0,24]; Studie 15-50821: RD 0,11; 95 %-KI [0,05; 0,17]) bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 durchgeführt, da die beiden Studien hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunkts heterogen sind (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12

Studie	Operationalisierung
15-50310	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität jedes Symptoms von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen dann an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete (MBS). Patientinnen, die vaginale Trockenheit als MBS angaben, wurden in diesen Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50821	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität jedes Symptoms von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen dann an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete (MBS). Patientinnen, die vaginale Trockenheit als MBS angaben, wurden in diesen Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50310x	Nicht relevant.
15-50312	Nicht relevant.
15-50718	Nicht relevant.
<p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MBS: Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VVA: vulvovaginale Atrophie Quelle: (Shionogi 2009a, 2010)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
15-50310	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50821	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie 15-50821

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12						
Studie Behandlungsgruppe	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko- differenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
Gepoolte Studien 15-50310/15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	278	201 (72,3 %)	1,47 [1,00; 2,16]	1,13 [1,01; 1,27]	0,08 [0,00; 0,16]	0,0380
Placebo + BSC	258	165 (64,0 %)				
Studie 15-50310 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	118	88 (74,6 %)	2,15 [1,17; 3,96]	1,29 [1,06; 1,57]	0,17 [0,05; 0,29]	0,0077
Placebo + BSC	104	60 (57,7 %)				
Studie 15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	160	113 (70,6 %)	1,12 [0,67; 1,87]	1,04 [0,89; 1,20]	0,02 [-0,08; 0,13]	0,6385
Placebo + BSC	154	105 (68,2 %)				
<p>BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MBS: Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population</p> <p>1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.</p> <p>2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</p> <p>3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit, welche sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.</p> <p>4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.</p> <p>5. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>6. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016a, 2016b)</p>						

In der Studie 15-50310 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,29; 95 %-KI [1,06; 1,57] (vgl. Tabelle 4-19). Der Behandlungsvorteil von Ospemifen plus BSC hinsichtlich der Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit

in der Studie 15-50310 wurde von Odds Ratio (OR 2,15; 95 %-KI [1,17; 3,96]) und Risikodifferenz (RD 0,17; 95 %-KI [0,05; 0,29]) bestätigt (vgl. Tabelle 4-19). In der Studie 15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden, allerdings zeigten sich keine statistischen Signifikanzen. (Studie 15-50821: RR 1,04; 95 %-KI [0,89; 1,20]) (vgl. Tabelle 4-19).

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Folgenden beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 durchgeführt (vgl. Tabelle 4-19), da die beiden Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts ausreichend homogen sind.

In der gepoolten Analyse zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC einen Behandlungsvorteil hinsichtlich der Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit (Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,13; 95 %-KI [1,01; 1,27]), der konsistent zu den Ergebnisse in der Studie 15-50310 war (vgl. Tabelle 4-19, Abbildung 4-3), im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden.

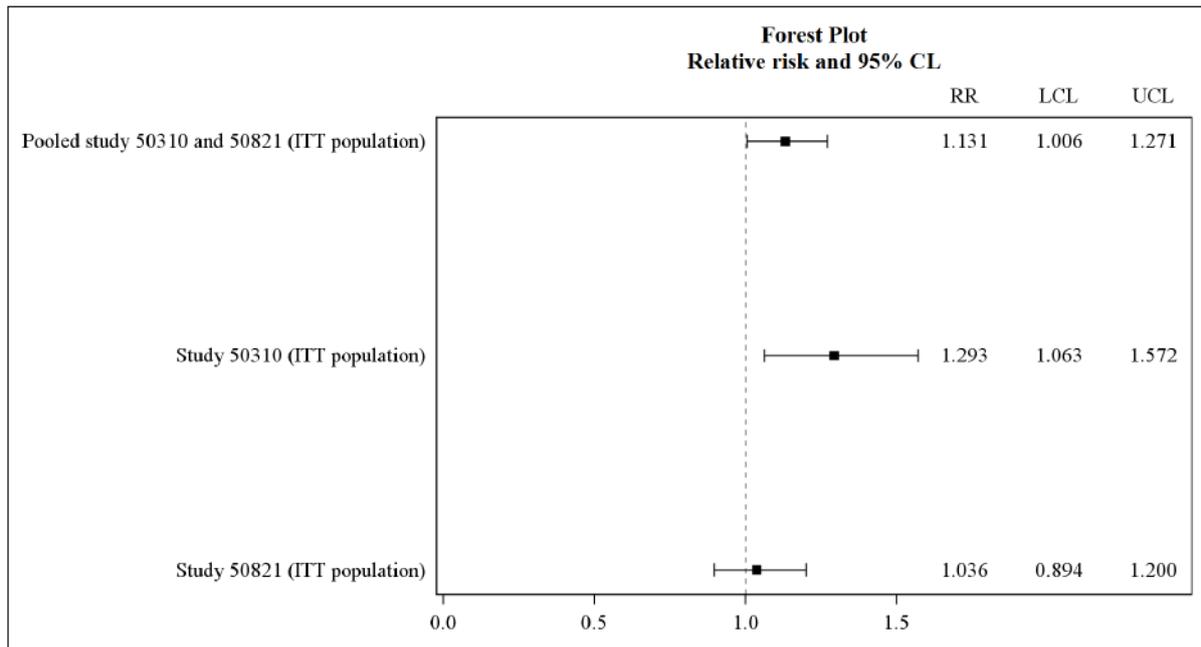


Abbildung 4-3: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 aus RCT; Ospemifen 60 mg plus BSC versus Placebo plus BSC

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12

Studie	Operationalisierung
15-50310	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität jedes Symptoms von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen dann an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete (MBS). Patientinnen, die Dyspareunie als MBS angaben, wurden in diesen Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50821	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität jedes Symptoms von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen dann an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete (MBS). Patientinnen, die Dyspareunie als MBS angaben, wurden in diesen Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50310x	Nicht relevant.
15-50312	Nicht relevant.
15-50718	Nicht relevant.
<p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MBS: Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VVA: Vulvovaginale Atrophie Quelle: (Shionogi 2009a, 2010)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
15-50310	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50821	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie 15-50821

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12						
Studie	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
Gepoolte Studien 15-50310/15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	423	324 (76,6 %)	2,08 [1,53; 2,84]	1,25 [1,14; 1,38]	0,16 [0,09; 0,22]	<0,001
Placebo + BSC	424	259 (61,1 %)				
Studie 15-50310 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	120	82 (68,3 %)	1,83 [1,05; 3,20]	1,26 [1,03; 1,55]	0,14 [0,02; 0,26]	0,0231
Placebo + BSC	122	66 (54,1 %)				
Studie 15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	303	242 (79,9 %)	2,24 [1,53; 3,29]	1,25 [1,13; 1,38]	0,16 [0,09; 0,23]	<0,001
Placebo + BSC	302	193 (63,9 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MBS: Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet. 2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie, welche sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte. 4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert. 5. Dargestellt sind die Rohwerte. 6. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Quelle: (Shionogi 2016a, 2016b)						

Sowohl in der Studie 15-50310 als auch in der Studie 15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,26; 95 %-KI [1,03; 1,55]; Studie 15-50821: RR 1,25; 95 %-KI [1,13; 1,38]; (vgl. Tabelle 4-22). Der Behandlungsvorteil von Ospemifen plus BSC hinsichtlich der Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie wurde

von Odds Ratio (Studie 15-50310: OR 1,83; 95 %-KI [1,05; 3,20]; Studie 15-50821: OR 2,24; 95 %-KI [1,53; 3,29]) und Risikodifferenz (Studie 15-50310: RD 0,14; 95 %-KI [0,02; 0,26]; Studie 15-50821: RD 0,16; 95 %-KI [0,09; 0,23]) bestätigt.

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Folgenden beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 durchgeführt (vgl. Tabelle 4-22), da die beiden Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts ausreichend homogen sind.

In der gepoolten Analyse zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC einen konsistenten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,25; 95 %-KI [1,14; 1,38]) (vgl. Tabelle 4-22, Abbildung 4-4).

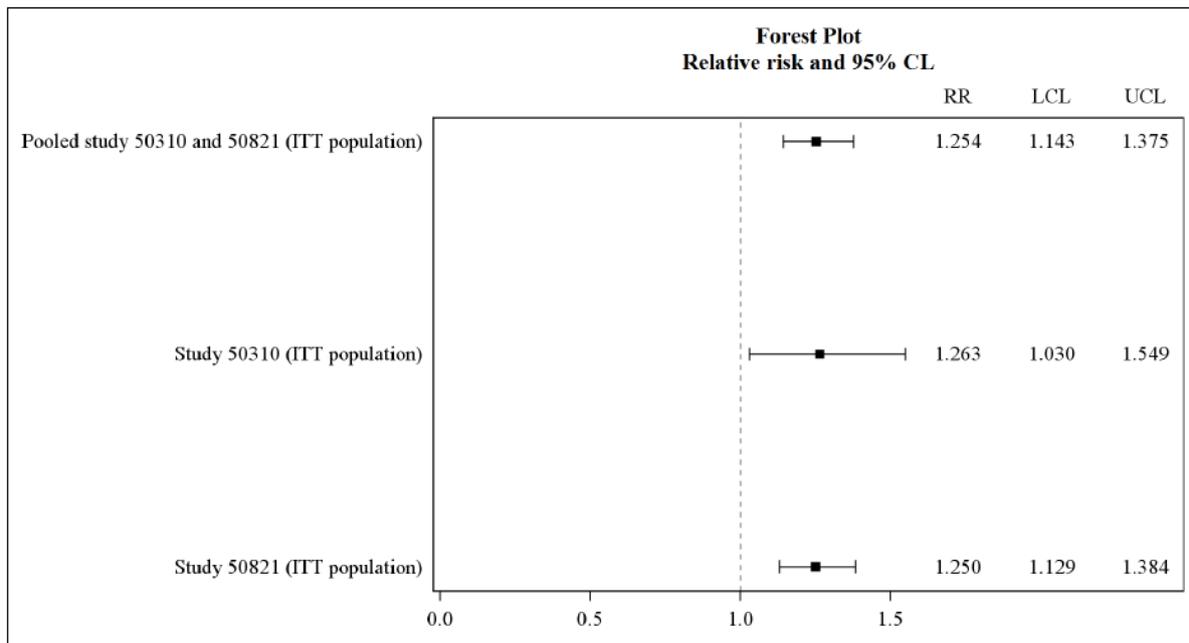


Abbildung 4-4: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Studie	Operationalisierung
15-50310	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50821	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50310x	Nicht relevant.
15-50312	Nicht relevant.
15-50718	Nicht relevant.
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shionogi 2009a, 2010)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
15-50310	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50821	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie 15-50821

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag						
Studie Behandlungsgruppe	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
Gepoolte Studien 15-50310/15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	676	493 (72,9 %)	1,98 [1,56; 2,51]	1,27 [1,17; 1,37]	0,15 [0,10; 0,20]	<0,001
Placebo + BSC	656	378 (57,6 %)				
Studie 15-50310 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	256	184 (71,9 %)	1,99 [1,35; 2,95]	1,28 [1,12; 1,47]	0,16 [0,07; 0,24]	<0,001
Placebo + BSC	235	132 (56,2 %)				
Studie 15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	420	309 (73,6 %)	1,98 [1,47; 2,68]	1,26 [1,14; 1,39]	0,15 [0,09; 0,21]	<0,001
Placebo + BSC	421	246 (58,4 %)				
<p>BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population</p> <p>1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.</p> <p>2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</p> <p>3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.</p> <p>4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.</p> <p>5. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>6. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016a, 2016b)</p>						

Sowohl in der Studie 15-50310 als auch in der Studie 15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA vaginale Trockenheit, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,28; 95 %-KI [1,12; 1,47]; Studie 15-50821: RR 1,26; 95 %-KI [1,14; 1,39]) (vgl. Tabelle 4-25). Der Behandlungsvorteil von Ospemifen plus BSC hinsichtlich der Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA

vaginale Trockenheit wurde von Odds Ratio (Studie 15-50310: OR 1,99; 95 %-KI [1,35; 2,95]; Studie 15-50821: OR 1,98; 95 %-KI [1,47; 2,68]) und Risikodifferenz (Studie 15-50310: RD 0,16; 95 %-KI [0,07; 0,24]; Studie 15-50821: RD 0,15; 95 %-KI [0,09; 0,21]) bestätigt.

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Folgenden beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Endpunkt Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 durchgeführt (vgl. Tabelle 4-25), da die beiden Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts ausreichend homogen sind.

In der gepoolten Analyse zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC einen konsistenten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA vaginale Trockenheit im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,27; 95 %-KI [1,17; 1,37]) (vgl. Tabelle 4-25, Abbildung 4-5).

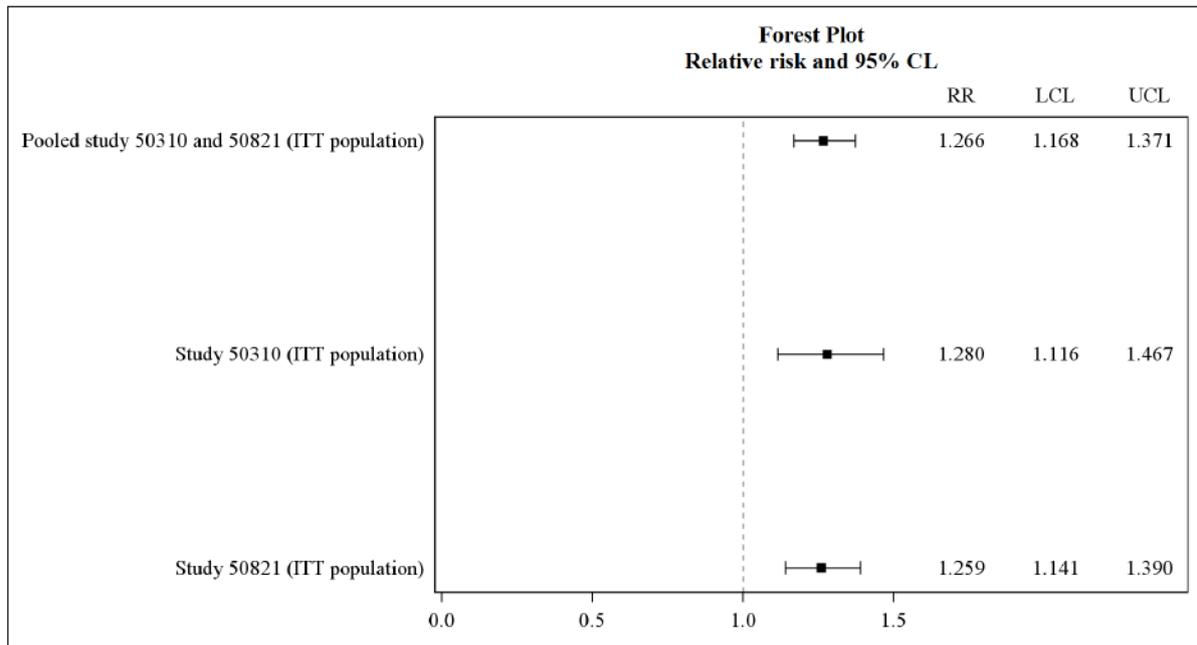


Abbildung 4-5: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Studie	Operationalisierung
15-50310	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität des Symptoms Dyspareunie von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des Symptoms Dyspareunie als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50821	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität des Symptoms Dyspareunie von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des Symptoms Dyspareunie als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50310x	Nicht relevant.
15-50312	Nicht relevant.
15-50718	Nicht relevant.
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shionogi 2009a, 2010)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
15-50310	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50821	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie 15-50821

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag						
Studie Behandlungsgruppe	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
Gepoolte Studien 15-50310/15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	571	438 (76,7 %)	1,86 [1,42; 2,44]	1,20 [1,11; 1,30]	0,13 [0,08; 0,18]	<0,001
Placebo + BSC	548	350 (63,9 %)				
Studie 15-50310 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	183	132 (72,1 %)	1,85 [1,16; 2,96]	1,24 [1,06; 1,45]	0,14 [0,04; 0,24]	0,0066
Placebo + BSC	168	98 (58,3 %)				
Studie 15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	388	306 (78,9 %)	1,90 [1,35; 2,66]	1,19 [1,09; 1,30]	0,13 [0,06; 0,19]	<0,001
Placebo + BSC	380	252 (66,3 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; VVA: vulvovaginale Atrophie 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet. 2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte. 4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert. 5. Dargestellt sind die Rohwerte. 6. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Quelle: (Shionogi 2016a, 2016b)						

Sowohl in der Studie 15-50310 als auch in der Studie 15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA Dyspareunie, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,24; 95 %-KI [1,06; 1,45]; Studie 15-50821: RR 1,19; 95 %-KI [1,09; 1,30]) (vgl. Tabelle 4-28). Der Behandlungsvorteil von Ospemifen plus BSC hinsichtlich der Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA

Dyspareunie wurde von Odds Ratio (Studie 15-50310: OR 1,85; 95 %-KI [1,16; 2,96]; Studie 15-50821: OR 1,90; 95 %-KI [1,35; 2,66]) und Risikodifferenz (Studie 15-50310: RD 0,14; 95 %-KI [0,04; 0,24]; Studie 15-50821: RD 0,13; 95 %-KI [0,06; 0,19]) bestätigt.

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Folgenden beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Endpunkt Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 durchgeführt (vgl. Tabelle 4-28), da die beiden Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts ausreichend homogen sind.

In der gepoolten Analyse zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC einen konsistenten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA Dyspareunie im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,20; 95 %-KI [1,11; 1,30]) (vgl. Tabelle 4-28, Abbildung 4-6).

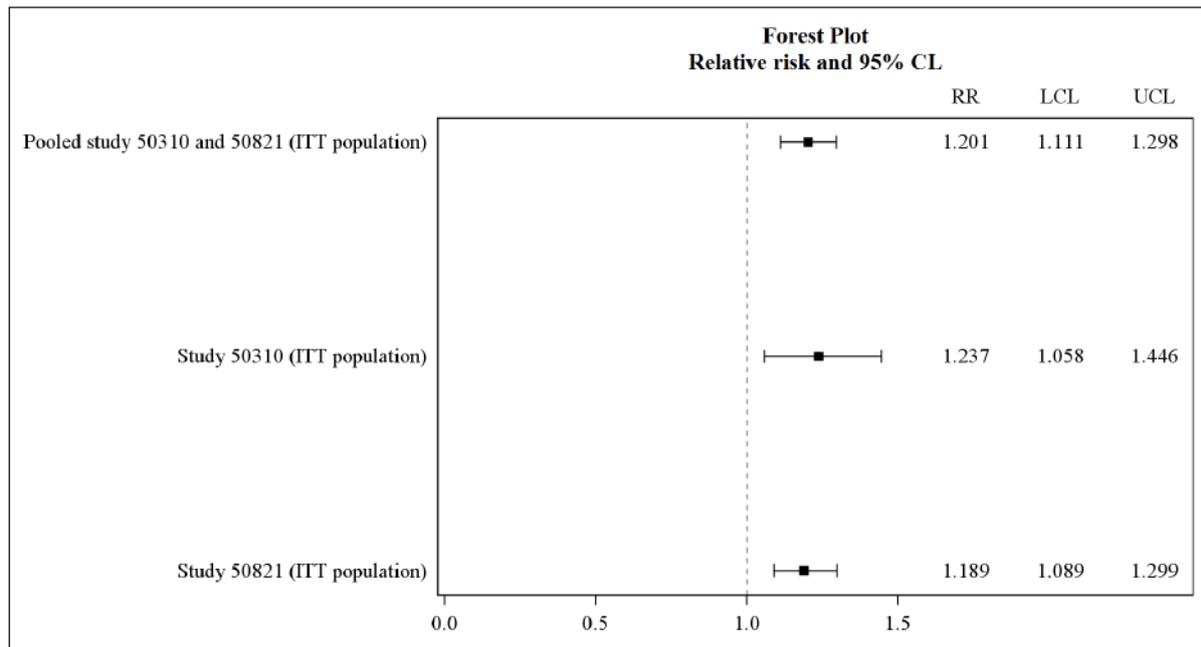


Abbildung 4-6: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC
Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls
Quelle: (Shionogi 2016b)

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Studie	Operationalisierung
15-50310	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50821	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50310x	Nicht relevant.

15-50312	Nicht relevant.
15-50718	Nicht relevant.
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shionogi 2009a, 2010)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
15-50310	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50821	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie 15-50821

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag						
Studie Behandlungsgruppe	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko- differenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
Gepoolte Studien 15-50310/15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	249	200 (80,3 %)	1,80 [1,17; 2,79]	1,16 [1,04; 1,28]	0,11 [0,03; 0,19]	0,0048
Placebo + BSC	248	172 (69,4 %)				
Studie 15-50310 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	105	81 (77,1 %)	1,66 [0,86; 3,24]	1,15 [0,97; 1,37]	0,10 [-0,02; 0,22]	0,1052
Placebo + BSC	100	67 (67,0 %)				
Studie 15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	144	119 (82,6 %)	1,95 [1,08; 3,57]	1,16 [1,03; 1,32]	0,12 [0,02; 0,21]	0,0181
Placebo + BSC	148	105 (70,9 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.						

Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag						
Studie Behandlungsgruppe	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko- differenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte. 4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert. 5. Dargestellt sind die Rohwerte. 6. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Quelle: (Shionogi 2016a, 2016b)						

In der Studie 15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50821: RR 1,16; 95 %-KI [1,03; 1,32]) (vgl. Tabelle 4-31). Der Behandlungsvorteil von Ospemifen plus BSC hinsichtlich der Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung in der Studie 15-50821 wurde von Odds Ratio (OR 1,95; 95 %-KI [1,08; 3,57]) und Risikodifferenz (RD 0,12; 95 %-KI [0,02; 0,21]) bestätigt (vgl. Tabelle 4-31). In der Studie 15-50310 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden, allerdings zeigten sich keine statistischen Signifikanzen (Studie 15-50310: RR 1,15; 95 %-KI [0,97; 1,37]) (vgl. Tabelle 4-31).

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Folgenden beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Endpunkt Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12 durchgeführt (vgl. Tabelle 4-31), da die beiden Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts ausreichend homogen sind.

In der gepoolten Analyse zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC einen Behandlungsvorteil hinsichtlich der Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung (Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,16; 95 %-KI [1,04; 1,28]), welcher konsistent zu den Ergebnisse in der Studie 15-50821 war (vgl. Tabelle 4-31, Abbildung 4-7), im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden.

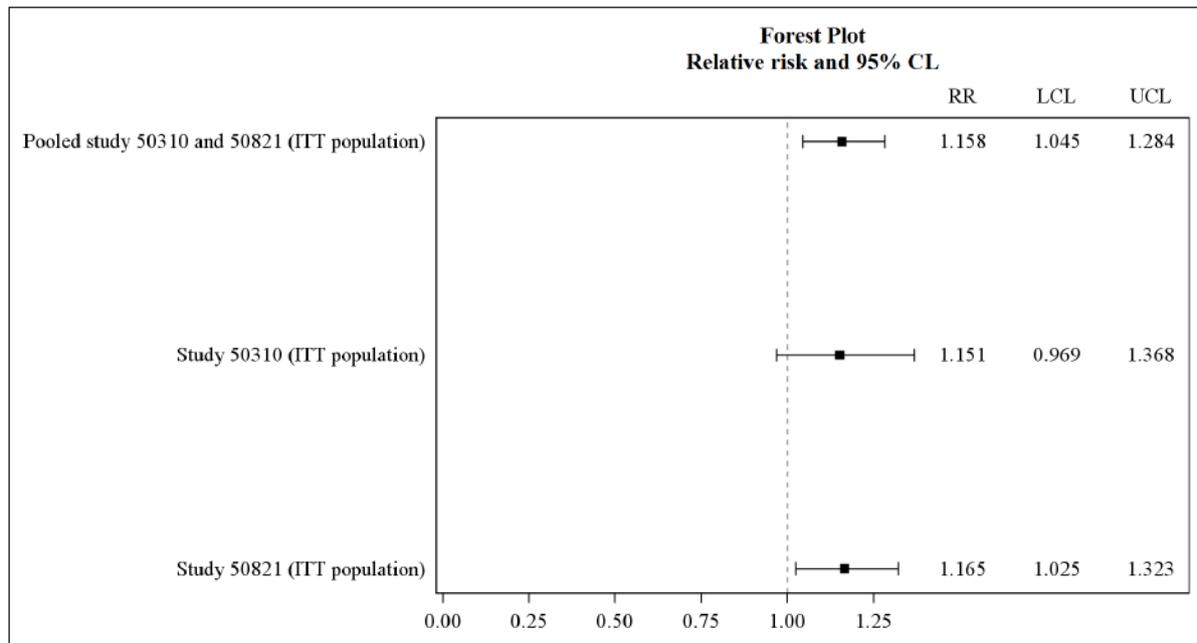


Abbildung 4-7: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT;

Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Studie	Operationalisierung
15-50310	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50821	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50310x	Nicht relevant.

15-50312	Nicht relevant.
15-50718	Nicht relevant.
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shionogi 2009a, 2010)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
15-50310	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50821	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie 15-50821

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag						
Studie Behandlungsgruppe	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko- differenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
Gepoolte Studien 15-50310/15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	66	55 (83,3 %)	1,28 [0,45; 3,59]	1,05 [0,88; 1,24]	0,04 [-0,10; 0,18]	0,6019
Placebo + BSC	54	43 (79,6 %)				
Studie 15-50310 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	33	27 (81,8 %)	1,50 [0,30; 7,02]	1,09 [0,81; 1,47]	0,07 [-0,16; 0,30]	0,5530
Placebo + BSC	20	15 (75,0 %)				
Studie 15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	33	28 (84,8 %)	1,20 [0,27; 5,58]	1,03 [0,83; 1,27]	0,02 [-0,15; 0,20]	0,7828
Placebo + BSC	34	28 (82,4 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.						

Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag						
Studie	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko- differenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
<p>2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</p> <p>3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.</p> <p>4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.</p> <p>5. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>6. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016a, 2016b)</p>						

Sowohl in der Studie 15-50310 als auch in der Studie 15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden, allerdings zeigten sich keine statistischen Signifikanzen. (Studie 15-50310: RR 1,09; 95 %-KI [0,81; 1,47]; Studie 15-50821: RR 1,03; 95 %-KI [0,83; 1,27]) (vgl. Tabelle 4-34).

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Folgenden beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Endpunkt Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12 durchgeführt (vgl. Tabelle 4-34), da die beiden Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts ausreichend homogen sind.

In der gepoolten Analyse zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC einen konsistenten aber statistisch nicht signifikanten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Abnahme der Intensität des als mittelschwer bis schwer empfundenen Symptoms der VVA schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,05; 95 %-KI [0,88; 1,24]) (vgl. Tabelle 4-34, Abbildung 4-8).

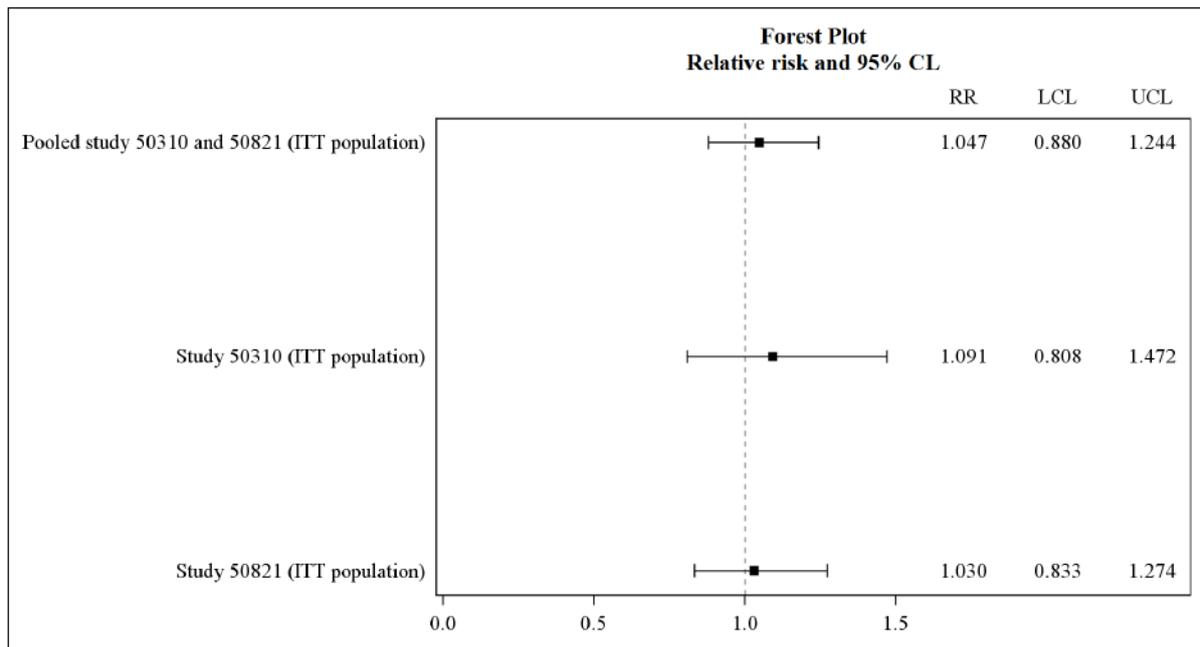


Abbildung 4-8: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Studie	Operationalisierung
15-50310	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50821	<p>Anteil an Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Hierzu wurde die Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von den Patientinnen mittels einer 4-Punkte Skala als nicht vorhanden (0), leicht (1), mittelschwer (2) oder schwer (3) bewertet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität als mittelschwer bis schwer bewerteten, wurden in den Endpunkt eingeschlossen. Responder waren definiert als Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (ITT-Population).</p> <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50310x	Nicht relevant.
15-50312	Nicht relevant.
15-50718	Nicht relevant.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
 Quelle: (Shionogi 2009a, 2010)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
15-50310	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50821	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie 15-50821

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag						
Studie Behandlungsgruppe	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko- differenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
Gepoolte Studien 15-50310/15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	99	86 (86,9 %)	1,81 [0,76; 4,37]	1,11 [0,96; 1,27]	0,08 [-0,03; 0,20]	0,1375
Placebo + BSC	79	62 (78,5 %)				
Studie 15-50310 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	34	28 (82,4 %)	1,46 [0,30; 6,76]	1,08 [0,81; 1,44]	0,06 [-0,16; 0,28]	0,5788
Placebo + BSC	21	16 (76,2 %)				
Studie 15-50821 (ITT-Population⁴)						
Ospemifen 60 mg + BSC	65	58 (89,2 %)	2,16 [0,71; 6,99]	1,13 [0,96; 1,32]	0,10 [-0,03; 0,23]	0,1286
Placebo + BSC	58	46 (79,3 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet. 2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte. 4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert. 5. Dargestellt sind die Rohwerte.						

Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag						
Studie Behandlungsgruppe	N ²	Responder ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko- differenz ⁵ [95 %-KI]	p-Wert ⁶
6. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Quelle: (Shionogi 2016a, 2016b)						

Sowohl in der Studie 15-50310 als auch in der Studie 15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des als mittelschwerer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA Blutung bei sexueller Aktivität, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden, allerdings zeigten sich keine statistischen Signifikanzen (Studie 15-50310: RR 1,08; 95 %-KI [0,81; 1,44]; Studie 15-50821: RR 1,13; 95 %-KI [0,96; 1,32]) (vgl. Tabelle 4-37).

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Folgenden beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Endpunkt Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12 durchgeführt (vgl. Tabelle 4-37), da die beiden Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts ausreichend homogen sind.

In der gepoolten Analyse zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC einen konsistenten aber statistisch nicht signifikanten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA Blutung bei sexueller Aktivität im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,11; 95 %-KI [0,96; 1,27]) (vgl. Tabelle 4-37, Abbildung 4-9).

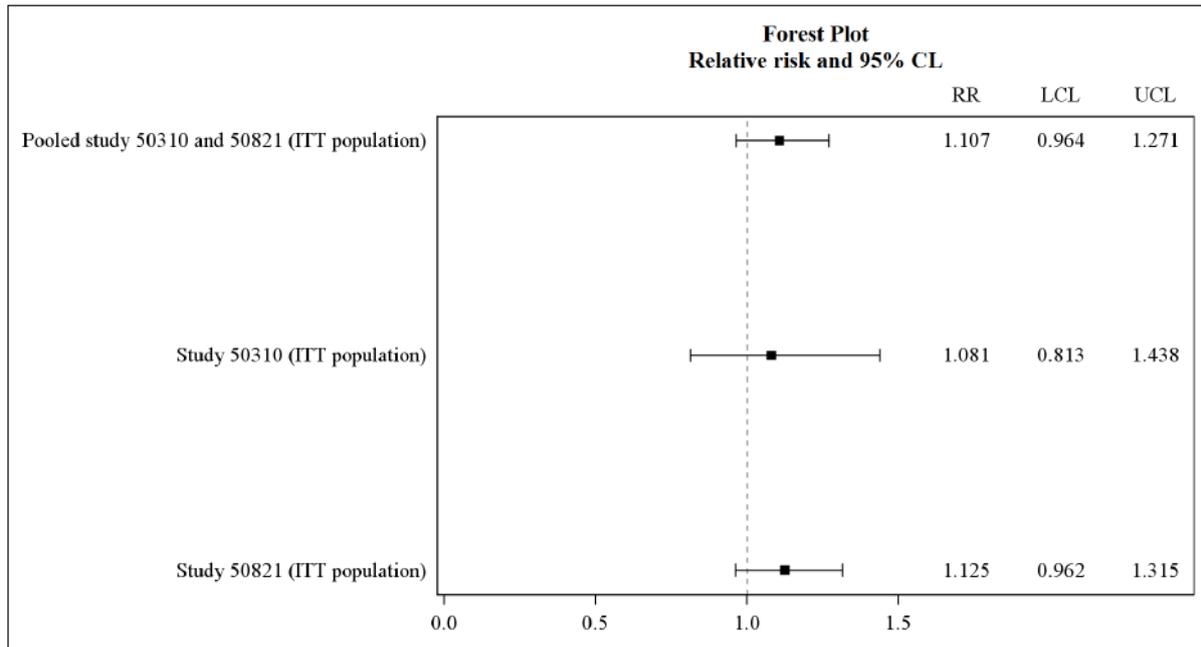


Abbildung 4-9: Gepoolte Analyse für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, aus RCT; Ospemifen 60 mg + BSC versus Placebo + BSC

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.10 Sicherheitsendpunkte – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte

Studie	Operationalisierung
15-50310	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Mortalität wurde im Rahmen der SUE erfasst. Es traten in den Studien keine Todesfälle ein. Die Betrachtung der Mortalität als dezidiertes Studienendpunkt ist bei Studien zu VVA nicht üblich. • UE: Anteil an Patientinnen mit mindestens einem UE während zwölf Wochen; ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder Studienteilnehmer während der Behandlung auftrat und als jedes ungewollte und unbeabsichtigte Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom oder jede Krankheit, die zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-) Präparats assoziiert waren. • SUE: Anteil an Patientinnen mit mindestens einem SUE während zwölf Wochen; ein SUE war definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod ○ Lebensbedrohliches Ereignis ○ Ereignis, das zu Hospitalisierung oder einer Verlängerung der Hospitalisierung führte ○ Ereignis, das zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte ○ Ereignis, das eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt war • Therapieabbruch wegen UE: Anteil an Patientinnen, die die Therapie während zwölf Wochen aufgrund von UE abbrachen <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50310x	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Während der Studie traten keine Todesfälle ein • UE: Anteil an Patientinnen mit mindestens einem UE während zwölf Wochen; ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder Studienteilnehmer während der Behandlung auftrat und als jedes ungewollte und unbeabsichtigte Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom oder jede Krankheit, die zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-) Präparats assoziiert waren. • SUE: Anteil an Patientinnen mit mindestens einem SUE während zwölf Wochen; ein SUE war definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod ○ Lebensbedrohliches Ereignis ○ Ereignis, das zu Hospitalisierung oder einer Verlängerung der Hospitalisierung führte ○ Ereignis, das zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte ○ Ereignis, das eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt war • Therapieabbruch wegen UE: Anteil an Patientinnen, die die Therapie während zwölf Wochen aufgrund von UE abbrachen

	<p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Gruppen wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50312	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Während der Studie traten keine Todesfälle ein • UE: Anteil an Patientinnen mit mindestens einem UE während zwölf Wochen; ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder Studienteilnehmer während der Behandlung auftrat und als jedes ungewollte und unbeabsichtigte Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom oder jede Krankheit, die zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-) Präparats assoziiert waren. • SUE: Anteil an Patientinnen mit mindestens einem SUE während zwölf Wochen; ein SUE war definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod ○ Lebensbedrohliches Ereignis ○ Ereignis, das zu Hospitalisierung oder einer Verlängerung der Hospitalisierung führte ○ Ereignis, das zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte ○ Ereignis, das eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt war • Therapieabbruch wegen UE: Anteil an Patientinnen, die die Therapie während zwölf Wochen aufgrund von UE abbrachen <p>Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wurde kein Effektschätzer dargestellt.</p>
15-50821	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Während der Studie traten keine Todesfälle ein • UE: Anteil an Patientinnen mit mindestens einem UE während zwölf Wochen; ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder Studienteilnehmer während der Behandlung auftrat und als jedes ungewollte und unbeabsichtigte Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom oder jede Krankheit, die zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-) Präparats assoziiert waren. • SUE: Anteil an Patientinnen mit mindestens einem SUE während zwölf Wochen; ein SUE war definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod ○ Lebensbedrohliches Ereignis ○ Ereignis, das zu Hospitalisierung oder einer Verlängerung der Hospitalisierung führte ○ Ereignis, das zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte ○ Ereignis, das eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt war • Therapieabbruch wegen UE: Anteil an Patientinnen, die die Therapie während zwölf Wochen aufgrund von UE abbrachen <p>Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.</p>
15-50718	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Während der Studie traten keine Todesfälle ein • UE: Anteil an Patientinnen mit mindestens einem UE während zwölf Wochen; ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis, das bei einem

Patienten oder Studienteilnehmer während der Behandlung auftrat und als jedes ungewollte und unbeabsichtigte Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom oder jede Krankheit, die zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-) Präparats assoziiert waren.

- SUE: Anteil an Patientinnen mit mindestens einem SUE während zwölf Wochen; ein SUE war definiert als:
 - Tod
 - Lebensbedrohliches Ereignis
 - Ereignis, das zu Hospitalisierung oder einer Verlängerung der Hospitalisierung führte
 - Ereignis, das zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte
 - Ereignis, das eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt war
- Therapieabbruch wegen UE: Anteil an Patientinnen, die die Therapie während zwölf Wochen aufgrund von UE abbrachen

Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC wurden das RR, OR und die RD jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Für das RR wurde zusätzlich zum 95 %-KI ein p-Wert dargestellt, der aus dem Test auf Unterschiede bezüglich des Anteils der Responder in den Behandlungsgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ ermittelt wurde. Beim Vorliegen mindestens fünf beobachteter Fälle wurde ein Chi-Quadrat Test und weniger als fünf beobachteter Fälle ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VVA: Vulvovaginale Atrophie

Quelle: (Shionogi 2009a, 2009b, 2009c, 2010, 2011)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheitsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
15-50310	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50310x	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50312	–	Nein	Ja	Ja	Ja	–
15-50821	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
15-50718	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 15-50310

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie 15-50310x

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Sicherheitsendpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Mortalität

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

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

15-50718 (RR 0,78; 95 %-KI [0,27; 2,23]) ergab sich in Bezug auf SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (vgl. Tabelle 4-41). Für die Studie 15-50312 konnten keine Effektschätzer berechnet werden, da es sich um eine einarmige Studie handelt. In dieser Studie traten SUE bei 4,3 % der Patientinnen auf (vgl. Tabelle 4-41).

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Folgenden beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Sicherheitsendpunkt SUE durchgeführt (vgl. Tabelle 4-41), da die beiden Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts ausreichend homogen sind.

In der gepoolten Analyse traten SUE häufiger im Placebo plus BSC-Arm als im Ospemifen plus BSC-Arm auf. Der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant (RR 0,53; 95 %-KI [0,20; 1,44]) (vgl. Tabelle 4-41, Abbildung 4-11).

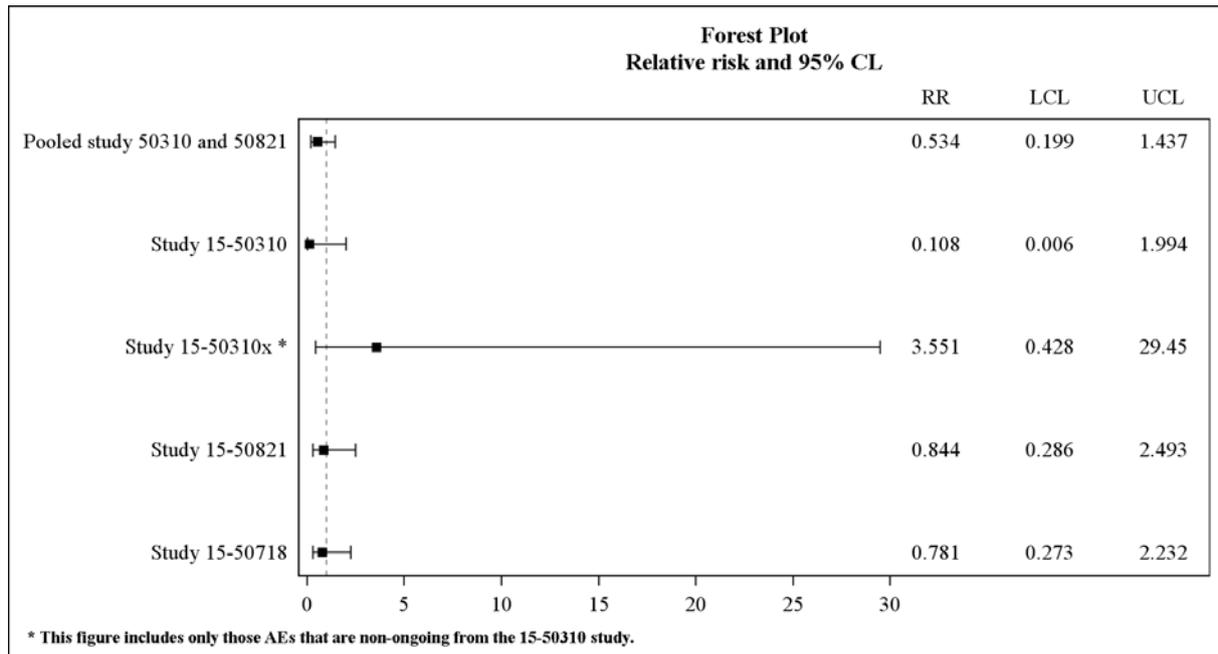


Abbildung 4-11: Gepoolte Analyse für den Sicherheitsendpunkt SUE aus RCT;
Ospemifen 60 mg versus Placebo

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); CL: Konfidenzintervall; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

15-50718 (RR 1,42; 95 %-KI [0,63; 3,17]) ergab sich in Bezug auf Therapieabbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (vgl. Tabelle 4-42). Für die Studie 15-50312 konnten keine Effektschätzer berechnet werden, da es sich um eine einarmige Studie handelt. In dieser Studie traten Therapieabbrüche wegen UE bei 11,3 % der Patientinnen auf (vgl. Tabelle 4-42).

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen werden im Folgenden beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine gepoolte Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 für den Sicherheitsendpunkt Therapieabbruch wegen UE durchgeführt (vgl. Tabelle 4-42), da die beiden Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung des Endpunkts ausreichend homogen sind.

In der gepoolten Analyse ergab sich in Bezug auf Therapieabbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC (RR 1,36; 95 %-KI [0,85; 2,19]) (vgl. Tabelle 4-42, Abbildung 4-12).

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenmerkmale waren a priori geplant und Subgruppenanalysen wurden in allen fünf Studien für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zur Untersuchung von Effektmodifikatoren, welche einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in Studienarmen erzeugen, durchgeführt. Außerdem wurden Subgruppenanalysen auch für die gepoolte Studie 15-50310/15-50821 durchgeführt.

Die a priori geplanten Subgruppenmerkmale und ihre Kategorien sind:

- Altersgruppen (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (Weiße, Schwarze / Afroamerikaner, andere)
- Intakter Uterus (ja, nein)
- Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja, nein)
- Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats (ja, nein)

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG wird ein zum Niveau $\alpha=0,05$ signifikantes Ergebnis als Beleg unterschiedlicher Effekte, ein zum Niveau $\alpha=0,20$ signifikantes Ergebnis als Hinweis unterschiedlicher Effekte in den Subgruppen gewertet (IQWiG 2015). Da das Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ (bzw. $\alpha=0,20$) für den Test der Interaktion nicht für multiples Testen adjustiert wurde, lassen sich die Testergebnisse nicht konfirmatorisch interpretieren.

In folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für jeden Endpunkt sowohl in der einzelnen als auch der gepoolten Studie tabellarisch detailliert dargestellt. Ein Beleg und Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal und der Behandlungsgruppe wird beschrieben.

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	128	48 (37,5 %)	17,70 [6,07; 69,54]	11,44 [4,25; 30,76]	0,34 [0,25; 0,43]	0,6184
	Placebo + BSC	122	4 (3,3 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	148	45 (30,4 %)	12,32 [4,64; 40,86]	8,88 [3,63; 21,73]	0,27 [0,19; 0,35]	
	Placebo + BSC	146	5 (3,4 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	194	67 (34,5 %)	13,42 [5,87; 35,59]	9,13 [4,30; 19,36]	0,31 [0,24; 0,38]	0,6936
	Placebo + BSC	185	7 (3,8 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	82	26 (31,7 %)	18,80 [4,35; 167,41]	13,16 [3,23; 53,65]	0,29 [0,19; 0,40]	
	Placebo + BSC	83	2 (2,4 %)				

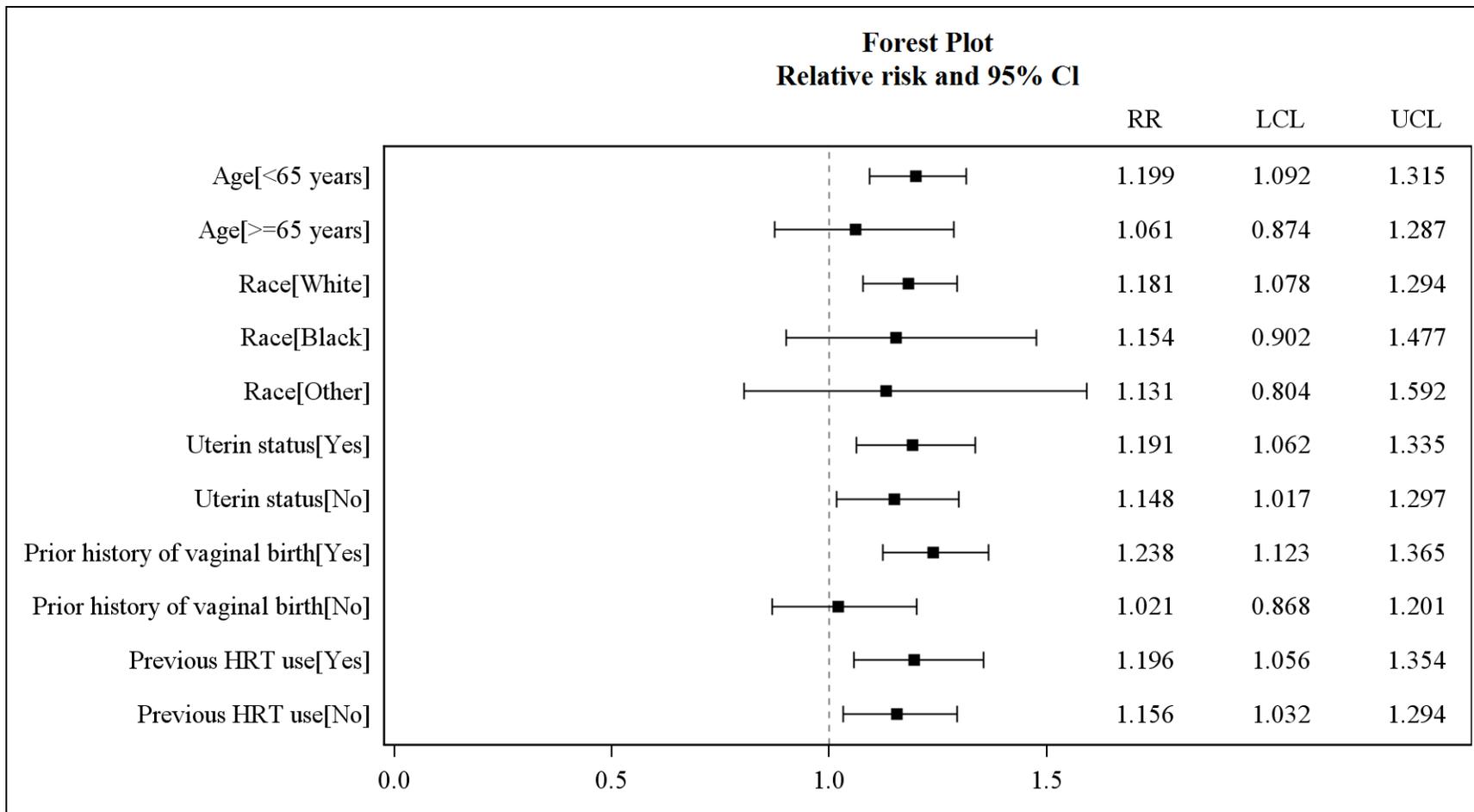


Abbildung 4-17: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

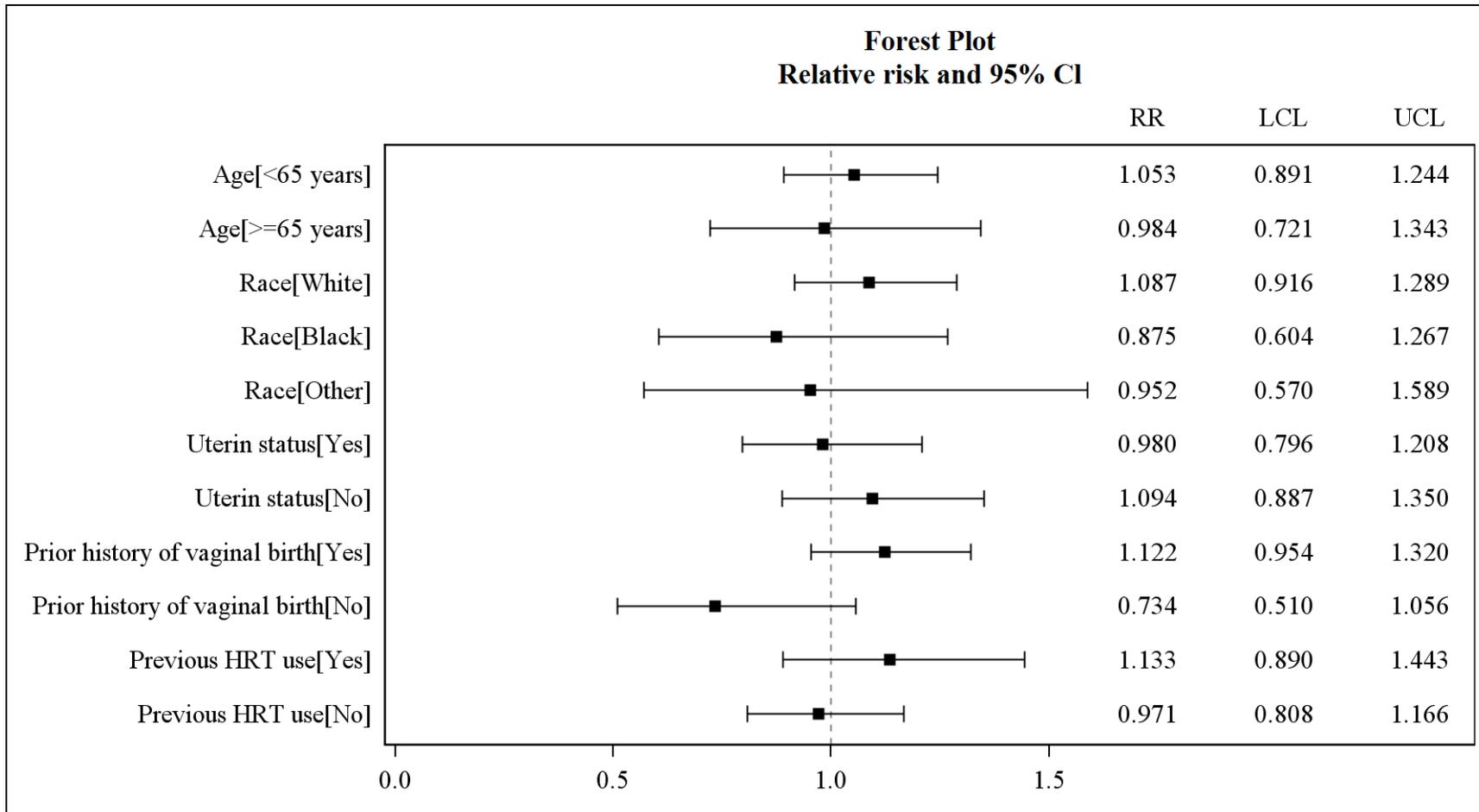


Abbildung 4-20: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

signifikant. Da das signifikante Ergebnis mit dem Gesamteffekt bezüglich der Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit gleichgerichtet ist, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden (vgl. Tabelle 4-51).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie 15-50310, 15-50821 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (vgl. Tabelle 4-19). Ein Effektmodifikator kann daher nicht identifiziert werden.

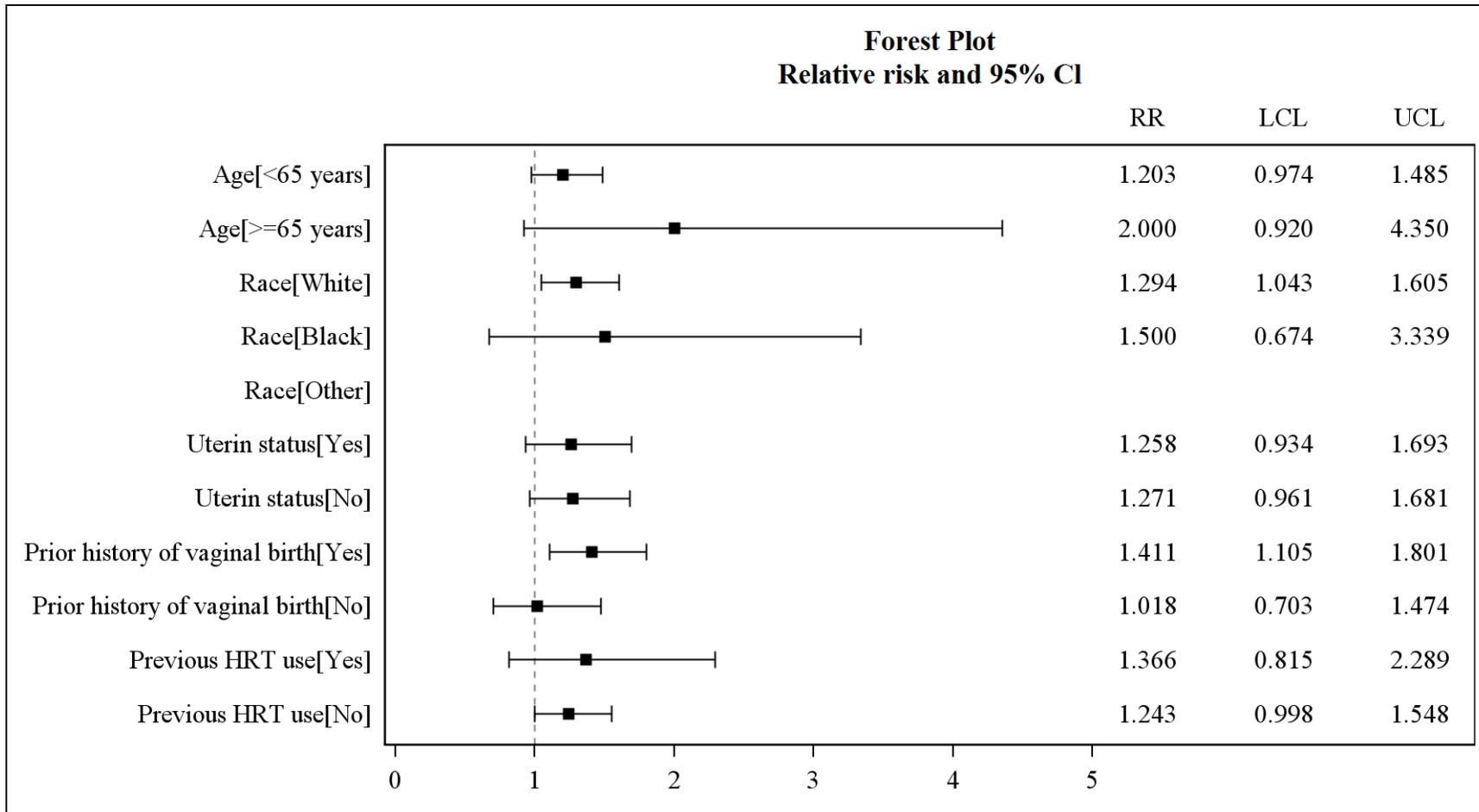


Abbildung 4-22: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50310

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-53: Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	261	208 (79,7 %)	2,34 [1,55; 3,53]	1,27 [1,14; 1,42]	0,17 [0,09; 0,25]	0,5686
	Placebo + BSC	260	163 (62,7 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	42	34 (81,0 %)	1,70 [0,55; 5,46]	1,13 [0,89; 1,44]	0,10 [-0,09; 0,28]	
	Placebo + BSC	42	30 (71,4 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	274	216 (78,8 %)	2,07 [1,39; 3,10]	1,23 [1,10; 1,37]	0,15 [0,07; 0,22]	0,2946
	Placebo + BSC	274	176 (64,2 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	16	15 (93,8 %)	11,25 [1,00; 550,98]	1,64 [1,02; 2,63]	0,37 [0,08; 0,65]	
	Placebo + BSC	14	8 (57,1 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	13	11 (84,6 %)	3,06 [0,37; 37,84]	1,32 [0,84; 2,07]	0,20 [-0,12; 0,52]	
	Placebo + BSC	14	9 (64,3 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	174	139 (79,9 %)	2,46 [1,48; 4,12]	1,29 [1,12; 1,49]	0,18 [0,09; 0,28]	0,5278
	Placebo + BSC	170	105 (61,8 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	129	103 (79,8 %)	1,94 [1,06; 3,56]	1,19 [1,03; 1,38]	0,13 [0,02; 0,23]	
	Placebo + BSC	131	88 (67,2 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	202	167 (82,7 %)	2,81 [1,73; 4,60]	1,31 [1,16; 1,49]	0,20 [0,11; 0,28]	0,1031
	Placebo + BSC	205	129 (62,9 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	101	75 (74,3 %)	1,49 [0,77; 2,88]	1,13 [0,94; 1,35]	0,08 [-0,04; 0,21]	
	Placebo + BSC	97	64 (66,0 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	162	128 (79,0 %)	2,05 [1,19; 3,53]	1,22 [1,06; 1,41]	0,14 [0,04; 0,24]	0,6183
	Placebo + BSC	142	92 (64,8 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	141	114 (80,9 %)	2,47 [1,41; 4,36]	1,28 [1,11; 1,48]	0,18 [0,08; 0,28]	
	Placebo + BSC	160	101 (63,1 %)				

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MBS: Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie, welche sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.
5. Dargestellt sind die Rohwerte.
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.

Quelle: (Shionogi 2016b)

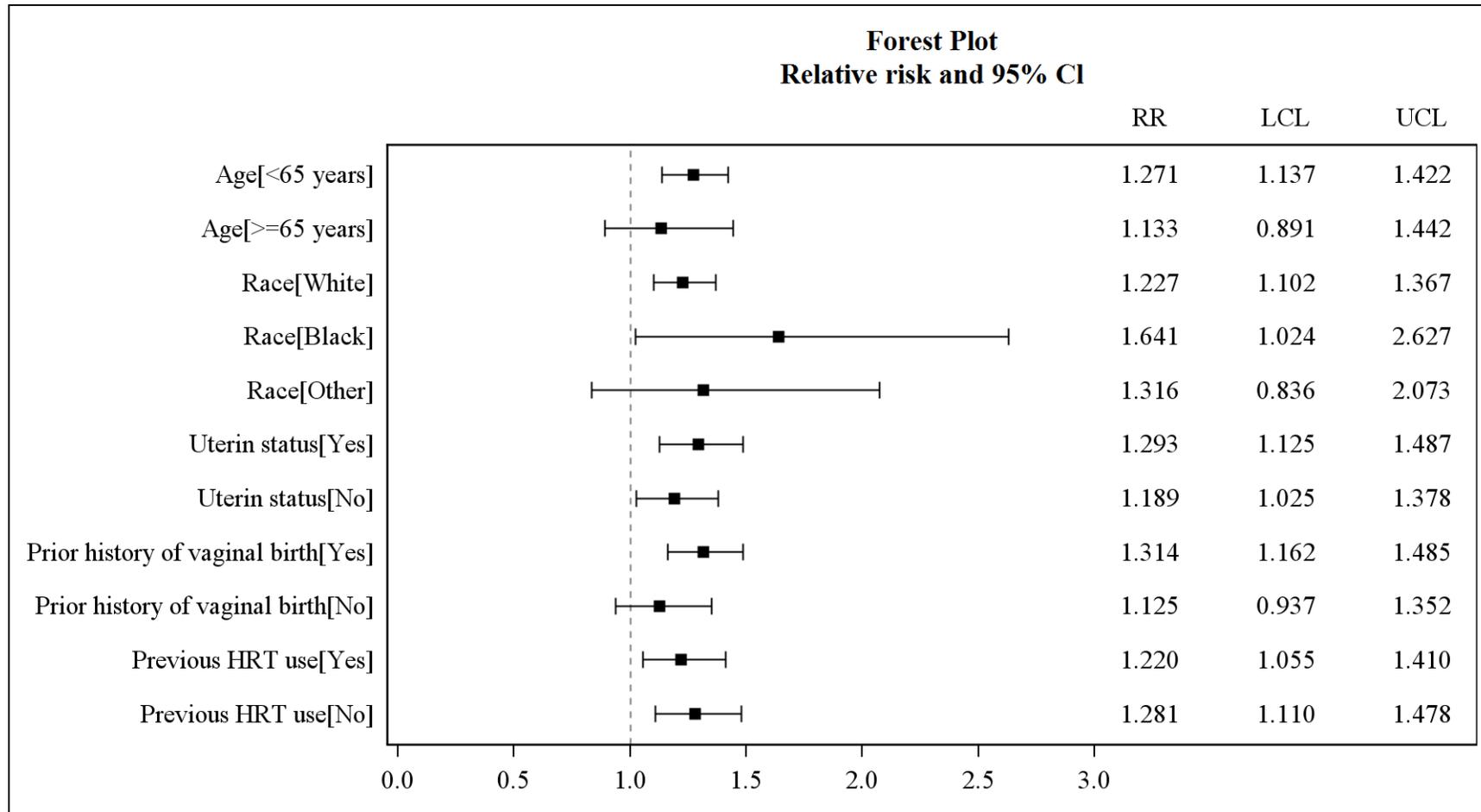


Abbildung 4-23: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in Studie 15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	278	224 (80,6 %)	2,74 [1,84; 4,09]	1,34 [1,20; 1,49]	0,20 [0,13; 0,28]	0,0200
	Placebo + BSC	284	171 (60,2 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	145	100 (69,0 %)	1,31 [0,78; 2,21]	1,10 [0,93; 1,30]	0,06 [-0,05; 0,17]	
	Placebo + BSC	140	88 (62,9 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	190	145 (76,3 %)	2,01 [1,25; 3,27]	1,24 [1,07; 1,43]	0,15 [0,05; 0,24]	0,8452
	Placebo + BSC	169	104 (61,5 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	233	179 (76,8 %)	2,14 [1,42; 3,24]	1,26 [1,12; 1,43]	0,16 [0,08; 0,24]	
	Placebo + BSC	255	155 (60,8 %)				
<p>BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MBS: Aus Patientensicht am meisten belastende Symptom (Most Bothersome Symptom); N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population</p> <p>1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.</p> <p>2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</p> <p>3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie, welche sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.</p> <p>4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.</p> <p>5. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016b)</p>							

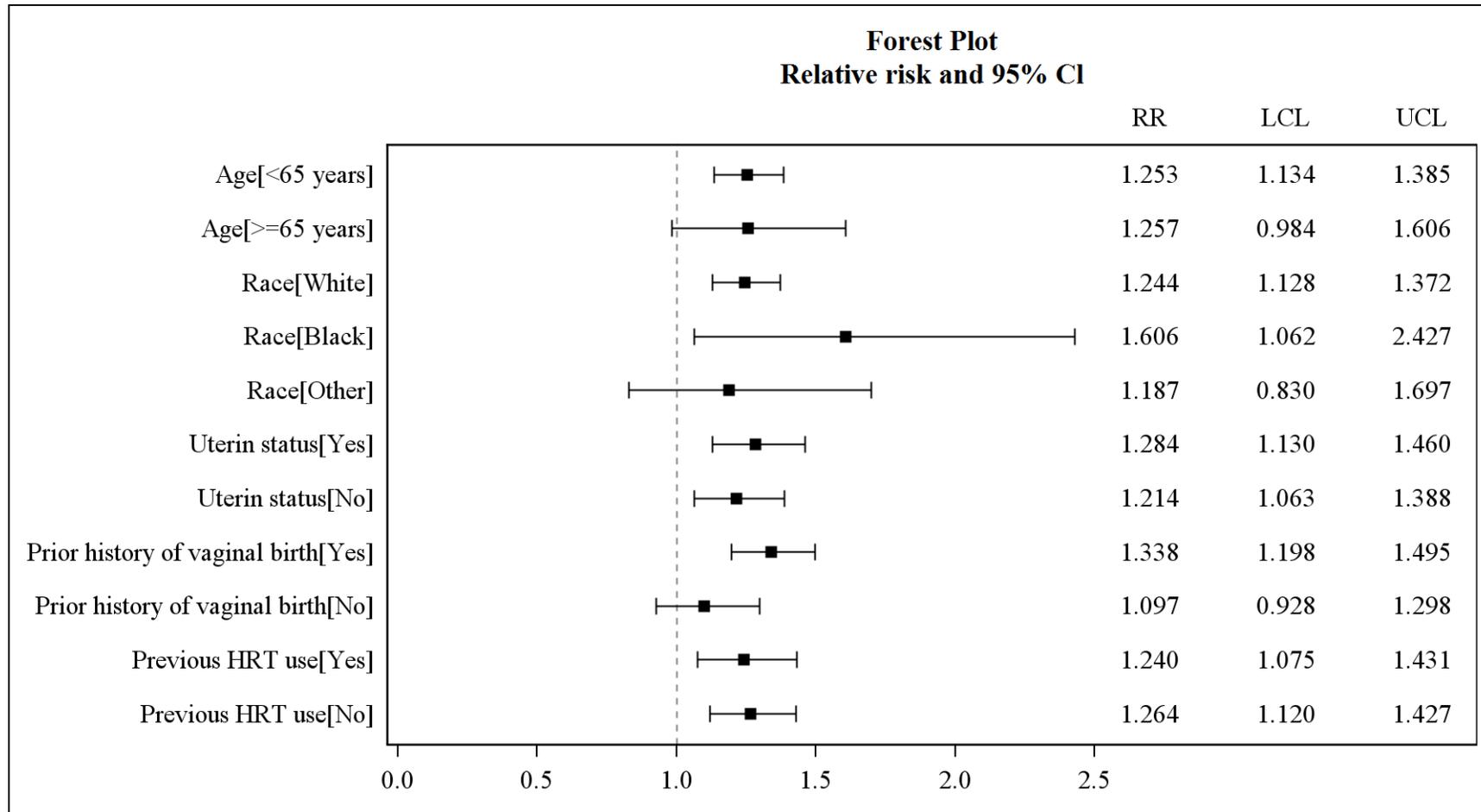


Abbildung 4-24: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 ergaben sich in Studie 15-50310 und in Studie 15-50821 jeweils ein Hinweis (p -Wert $< 0,2$) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (vgl. Tabelle 4-52, Tabelle 4-53). In den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ergab sich ein Beleg (p -Wert $< 0,05$) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (vgl. Tabelle 4-54).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten erreichten in Studie 15-50310 mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, die eine Vorgeschichte mit vaginalen Geburten aufwiesen, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja): RR 1,41; 95 %-KI [1,10; 1,80]). Mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, die keine vaginalen Geburten in der Vorgeschichte zu verzeichnen hatten, erreichten ebenso häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (nein): RR 1,02; 95 %-KI [0,70; 1,47]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-52).

In Bezug auf das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten erreichten in Studie 15-50821 mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, die eine Vorgeschichte mit vaginalen Geburten aufwiesen, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja): RR 1,31; 95 %-KI [1,16; 1,49]). Mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, die keine vaginalen Geburten in der Vorgeschichte zu verzeichnen hatten, erreichten ebenso häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (nein): RR 1,13; 95 %-KI [0,94; 1,35]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-53).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ebenso einen konsistenten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja): RR 1,34; 95 %-KI [1,20; 1,49]; Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (nein): RR 1,10; 95 %-KI [0,93; 1,30]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-54).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie 15-50310, 15-50821 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (vgl. Tabelle 4-22). Ein Effektmofikator kann daher nicht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-55: Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	215	152 (70,7 %)	1,70 [1,11; 2,61]	1,20 [1,04; 1,39]	0,12 [0,03; 0,21]	0,0624
	Placebo + BSC	196	115 (58,7 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	41	32 (78,0 %)	4,60 [1,58; 13,83]	1,79 [1,21; 2,65]	0,34 [0,14; 0,55]	
	Placebo + BSC	39	17 (43,6 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	230	163 (70,9 %)	1,98 [1,31; 2,99]	1,29 [1,11; 1,49]	0,16 [0,07; 0,25]	0,9773
	Placebo + BSC	214	118 (55,1 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	17	13 (76,5 %)	2,32 [0,35; 15,64]	1,31 [0,76; 2,26]	0,18 [-0,16; 0,53]	
	Placebo + BSC	12	7 (58,3 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	9	8 (88,9 %)	2,29 [0,09; 151,42]	1,14 [0,75; 1,74]	0,11 [-0,23; 0,45]	
	Placebo + BSC	9	7 (77,8 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	119	88 (73,9 %)	2,55 [1,41; 4,61]	1,40 [1,14; 1,72]	0,21 [0,09; 0,33]	0,2360
	Placebo + BSC	110	58 (52,7 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	137	96 (70,1 %)	1,61 [0,94; 2,78]	1,18 [0,99; 1,42]	0,11 [-0,01; 0,22]	
	Placebo + BSC	125	74 (59,2 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	176	128 (72,7 %)	2,06 [1,27; 3,35]	1,29 [1,09; 1,52]	0,16 [0,06; 0,27]	0,7972
	Placebo + BSC	156	88 (56,4 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	80	56 (70,0 %)	1,86 [0,92; 3,76]	1,26 [0,99; 1,60]	0,14 [-0,01; 0,29]	
	Placebo + BSC	79	44 (55,7 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	48	34 (70,8 %)	4,25 [1,63; 11,20]	1,95 [1,27; 3,00]	0,34 [0,15; 0,54]	0,0582
	Placebo + BSC	44	16 (36,4 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	208	150 (72,1 %)	1,67 [1,08; 2,60]	1,19 [1,03; 1,37]	0,11 [0,02; 0,21]	
	Placebo + BSC	191	116 (60,7 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population							
1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50310 nach dem individuellen Bedarf angewendet.							
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.							
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.							
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.							
5. Dargestellt sind die Rohwerte.							
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.							
Quelle: (Shionogi 2016b)							

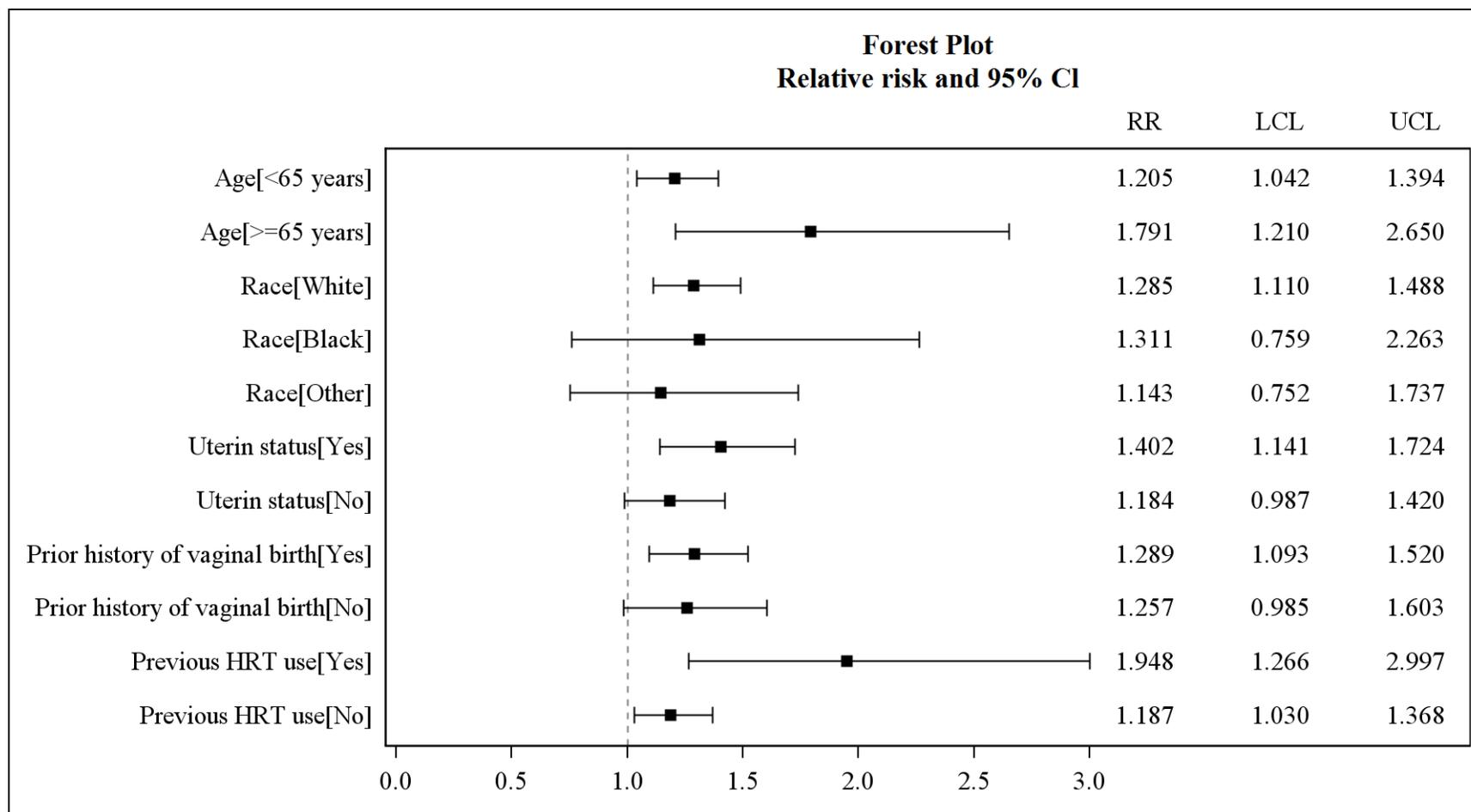


Abbildung 4-25: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-56: Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	346	252 (72,8 %)	2,04 [1,47; 2,84]	1,28 [1,15; 1,43]	0,16 [0,09; 0,23]	0,5952
	Placebo + BSC	354	201 (56,8 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	74	57 (77,0 %)	1,64 [0,73; 3,71]	1,15 [0,93; 1,41]	0,10 [-0,05; 0,25]	
	Placebo + BSC	67	45 (67,2 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	368	271 (73,6 %)	2,14 [1,55; 2,96]	1,30 [1,17; 1,45]	0,17 [0,10; 0,24]	0,3672
	Placebo + BSC	364	206 (56,6 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	27	21 (77,8 %)	1,46 [0,40; 5,74]	1,10 [0,82; 1,48]	0,07 [-0,15; 0,29]	
	Placebo + BSC	34	24 (70,6 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	25	17 (68,0 %)	0,93 [0,23; 3,74]	0,98 [0,67; 1,43]	-0,02 [-0,28; 0,25]	
	Placebo + BSC	23	16 (69,6 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	218	154 (70,6 %)	1,85 [1,23; 2,79]	1,25 [1,08; 1,44]	0,14 [0,05; 0,23]	0,5995
	Placebo + BSC	228	129 (56,6 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	202	155 (76,7 %)	2,16 [1,37; 3,43]	1,27 [1,11; 1,46]	0,16 [0,07; 0,25]	
	Placebo + BSC	192	116 (60,4 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	297	232 (78,1 %)	2,45 [1,69; 3,57]	1,32 [1,18; 1,47]	0,19 [0,12; 0,26]	0,0505
	Placebo + BSC	307	182 (59,3 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	123	77 (62,6 %)	1,31 [0,75; 2,27]	1,12 [0,90; 1,38]	0,06 [-0,06; 0,19]	
	Placebo + BSC	114	64 (56,1 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	213	162 (76,1 %)	2,92 [1,87; 4,57]	1,46 [1,25; 1,71]	0,24 [0,15; 0,33]	0,0128
	Placebo + BSC	192	100 (52,1 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	207	147 (71,0 %)	1,39 [0,91; 2,13]	1,11 [0,98; 1,27]	0,07 [-0,02; 0,16]	
	Placebo + BSC	229	146 (63,8 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population							
1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.							
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.							
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.							
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.							
5. Dargestellt sind die Rohwerte.							
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.							
Quelle: (Shionogi 2016b)							

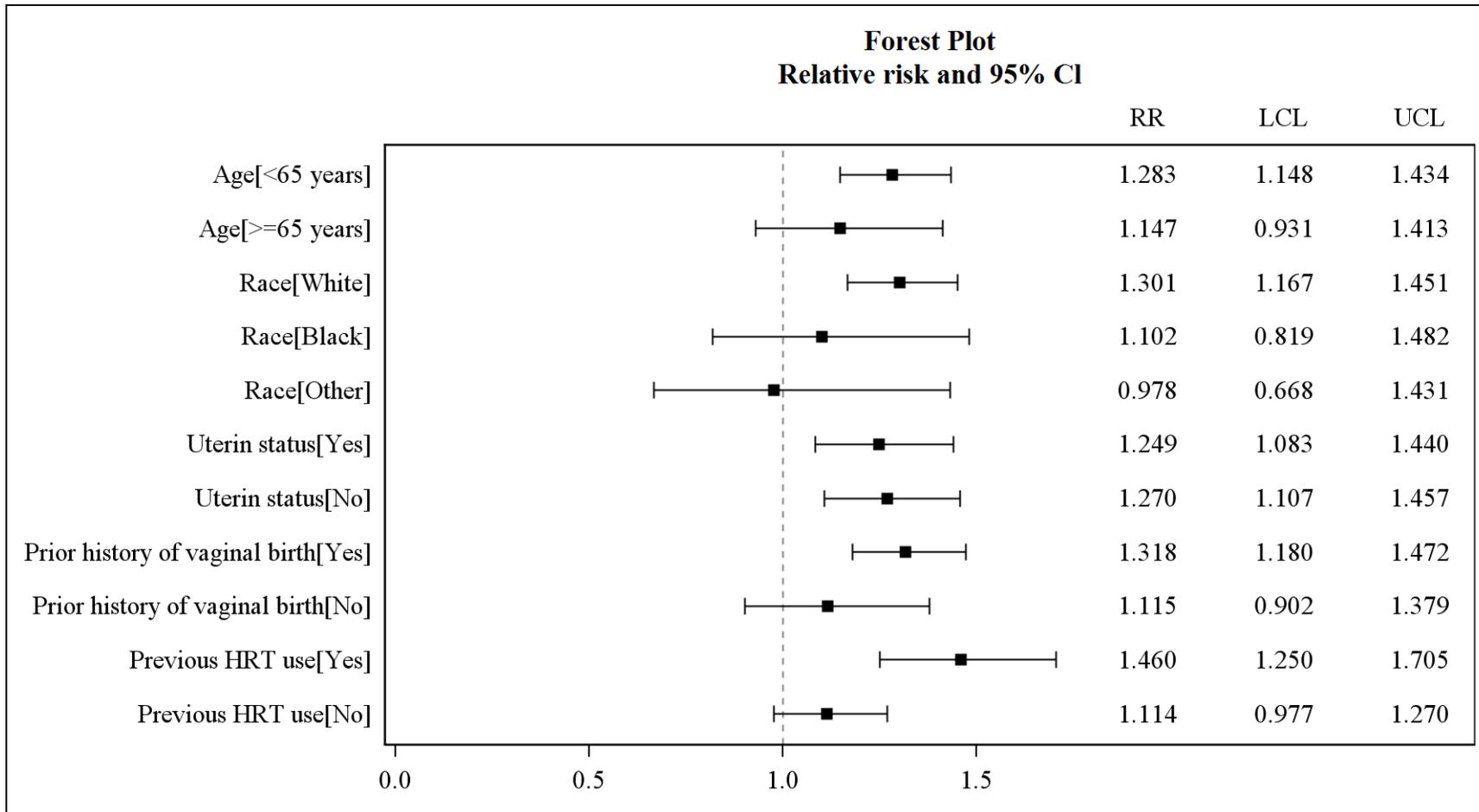


Abbildung 4-26: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-57: Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	561	404 (72,0 %)	1,91 [1,47; 2,47]	1,25 [1,15; 1,37]	0,15 [0,09; 0,20]	0,4530
	Placebo + BSC	550	316 (57,5 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	115	89 (77,4 %)	2,43 [1,30; 4,56]	1,32 [1,10; 1,60]	0,19 [0,07; 0,31]	
	Placebo + BSC	106	62 (58,5 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	598	434 (72,6 %)	2,07 [1,61; 2,67]	1,29 [1,19; 1,41]	0,17 [0,11; 0,22]	0,4766
	Placebo + BSC	578	324 (56,1 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	44	34 (77,3 %)	1,65 [0,59; 4,73]	1,15 [0,89; 1,48]	0,10 [-0,08; 0,28]	
	Placebo + BSC	46	31 (67,4 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	34	25 (73,5 %)	1,09 [0,32; 3,70]	1,02 [0,76; 1,38]	0,02 [-0,20; 0,23]	
	Placebo + BSC	32	23 (71,9 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	337	242 (71,8 %)	2,06 [1,48; 2,87]	1,30 [1,15; 1,46]	0,16 [0,09; 0,24]	0,7463
	Placebo + BSC	338	187 (55,3 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	339	251 (74,0 %)	1,91 [1,35; 2,69]	1,24 [1,11; 1,38]	0,14 [0,07; 0,21]	
	Placebo + BSC	317	190 (59,9 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	473	360 (76,1 %)	2,28 [1,70; 3,05]	1,31 [1,19; 1,43]	0,18 [0,12; 0,24]	0,0944
	Placebo + BSC	463	270 (58,3 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	203	133 (65,5 %)	1,50 [0,98; 2,29]	1,17 [1,00; 1,37]	0,10 [-0,00; 0,19]	
	Placebo + BSC	193	108 (56,0 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	261	196 (75,1 %)	3,12 [2,10; 4,64]	1,53 [1,32; 1,77]	0,26 [0,18; 0,34]	0,0031
	Placebo + BSC	236	116 (49,2 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	415	297 (71,6 %)	1,52 [1,12; 2,05]	1,15 [1,04; 1,26]	0,09 [0,03; 0,16]	
	Placebo + BSC	420	262 (62,4 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population							
1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.							
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.							
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.							
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.							
5. Dargestellt sind die Rohwerte.							
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.							
Quelle: (Shionogi 2016b)							

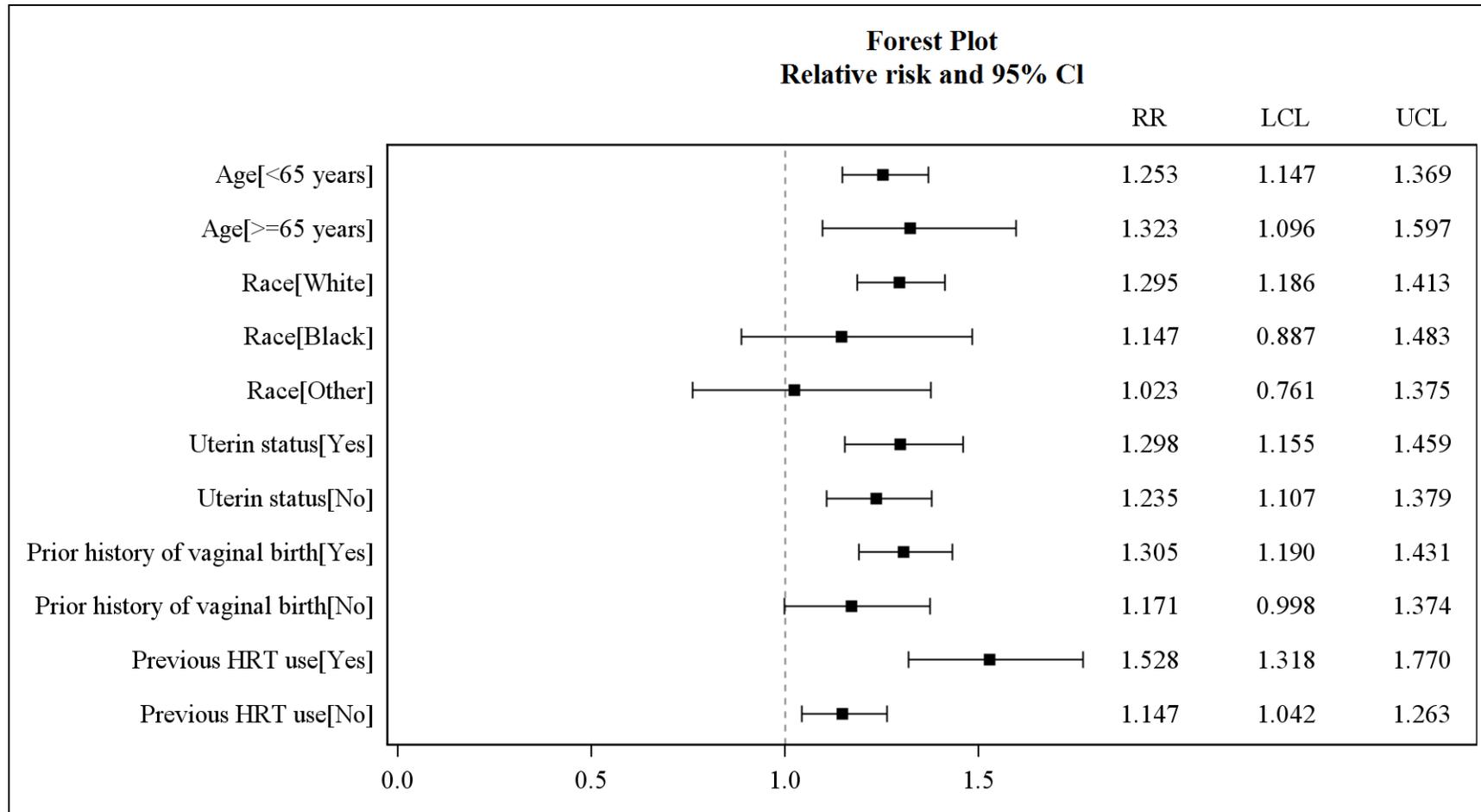


Abbildung 4-27: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, ergaben sich in Studie 15-50310 zwei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Altersgruppen und zuvor erfolgte Hormontherapie (vgl. Tabelle 4-55). In der Studie 15-50821 und den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ergaben sich jeweils ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten und ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (vgl. Tabelle 4-56, Tabelle 4-57).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen erreichten in Studie 15-50310 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Altersgruppe (< 65 Jahre): RR 1,20; 95 %-KI [1,04; 1,39]; Altersgruppe (≥ 65 Jahre): RR 1,79; 95 % KI [1,21; 2,65]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und statistisch signifikant. Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie erreichten in Studie 15-50310 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 1,95; 95 %-KI [1,27; 3,00]; zuvor erfolgte Hormontherapie (nein): RR 1,19; 95 %-KI [1,03; 1,37]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-55).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten erreichten in Studie 15-50821 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja): RR 1,32; 95 %-KI [1,18; 1,47]; Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (nein): RR 1,12; 95 %-KI [0,90; 1,38]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant. Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie erreichten in Studie 15-50821 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 1,46; 95 %-KI [1,25; 1,71]; zuvor erfolgte Hormontherapie (nein): RR 1,11; 95 %-KI [0,98; 1,27]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (ja) statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-56).

In Bezug auf das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten erreichten in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 als

Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja): RR 1,31; 95 %-KI [1,19; 1,43]; Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (nein): RR 1,17; 95 %-KI [1,00; 1,37]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-57).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie erreichten in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 1,53; 95 %-KI [1,32; 1,77]; zuvor erfolgte Hormontherapie (nein): RR 1,15; 95 %-KI [1,04; 1,26]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-57).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie 15-50310, 15-50821 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (vgl. Tabelle 4-25). Ein Effektmodifikator kann daher nicht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-58: Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Responder ^{2,3} (%)	Ospemifen + BSC vs. Placebo + BSC			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	162	114 (70,4 %)	1,57 [0,95; 2,58]	1,17 [0,99; 1,38]	0,10 [-0,01; 0,21]	0,0481
	Placebo + BSC	146	88 (60,3 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	21	18 (85,7 %)	7,20 [1,40; 46,92]	1,89 [1,16; 3,08]	0,40 [0,15; 0,66]	
	Placebo + BSC	22	10 (45,5 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	170	122 (71,8 %)	2,06 [1,27; 3,36]	1,30 [1,10; 1,54]	0,17 [0,06; 0,27]	0,1485
	Placebo + BSC	154	85 (55,2 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	8	6 (75,0 %)	0,43 [0,01; 10,79]	0,86 [0,53; 1,38]	-0,13 [-0,50; 0,25]	
	Placebo + BSC	8	7 (87,5 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	5	4 (80,0 %)	0,00 [0,00; 15,83]	0,80 [0,52; 1,24]	-0,20 [-0,55; 0,15]	
	Placebo + BSC	6	6 (100,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	87	63 (72,4 %)	1,84 [0,92; 3,71]	1,23 [0,98; 1,54]	0,14 [-0,01; 0,28]	0,9896
	Placebo + BSC	80	47 (58,8 %)				

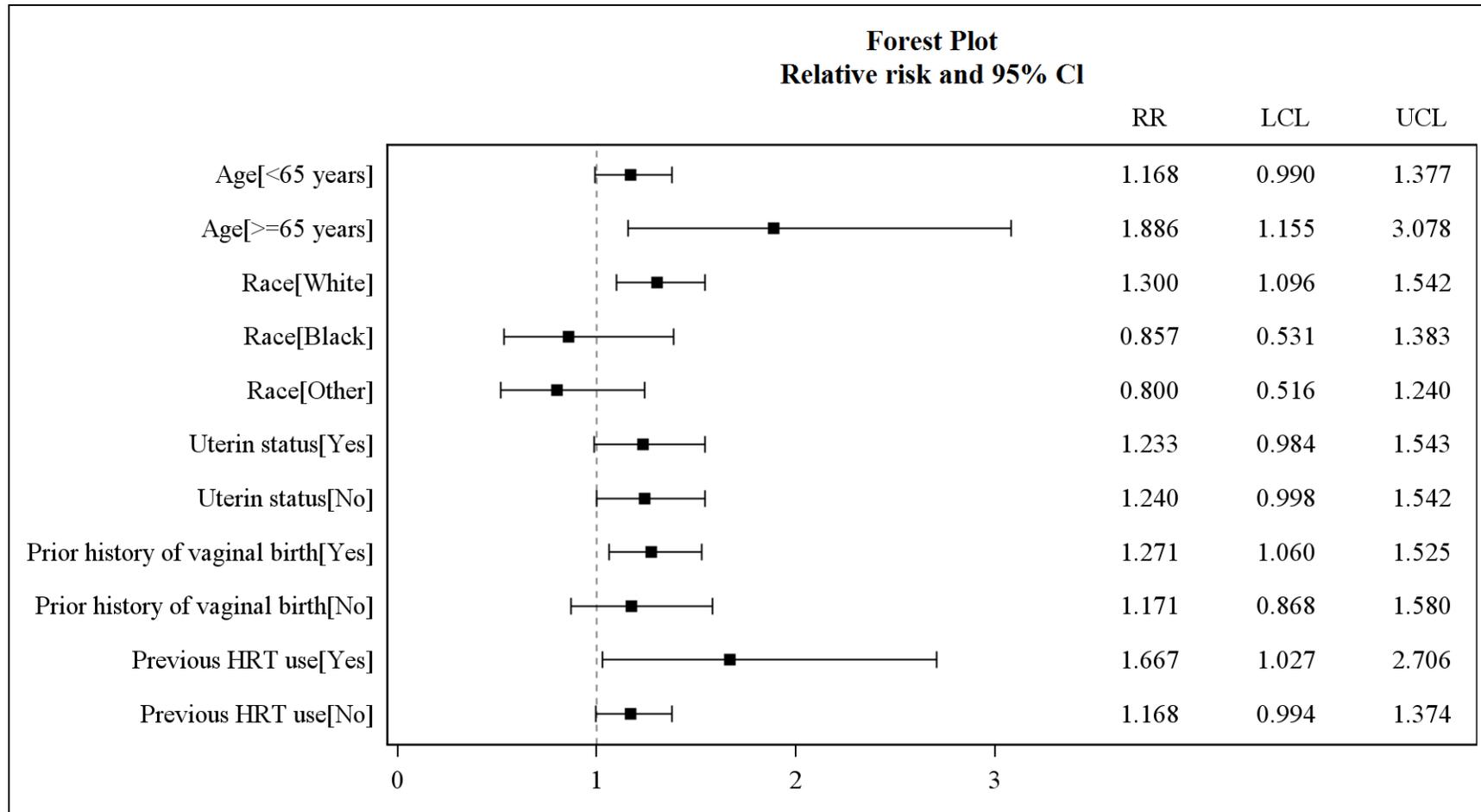


Abbildung 4-28: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	268	218 (81,3 %)	2,31 [1,52; 3,51]	1,24 [1,12; 1,38]	0,16 [0,09; 0,23]	0,0900
	Placebo + BSC	266	174 (65,4 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	120	88 (73,3 %)	1,27 [0,69; 2,33]	1,07 [0,91; 1,26]	0,05 [-0,07; 0,17]	
	Placebo + BSC	114	78 (68,4 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	202	161 (79,7 %)	1,93 [1,19; 3,15]	1,19 [1,05; 1,34]	0,13 [0,04; 0,21]	0,8947
	Placebo + BSC	185	124 (67,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	186	145 (78,0 %)	1,85 [1,15; 3,00]	1,19 [1,05; 1,35]	0,12 [0,03; 0,21]	
	Placebo + BSC	195	128 (65,6 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population							
1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.							
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.							
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.							
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.							
5. Dargestellt sind die Rohwerte.							
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.							
Quelle: (Shionogi 2016b)							

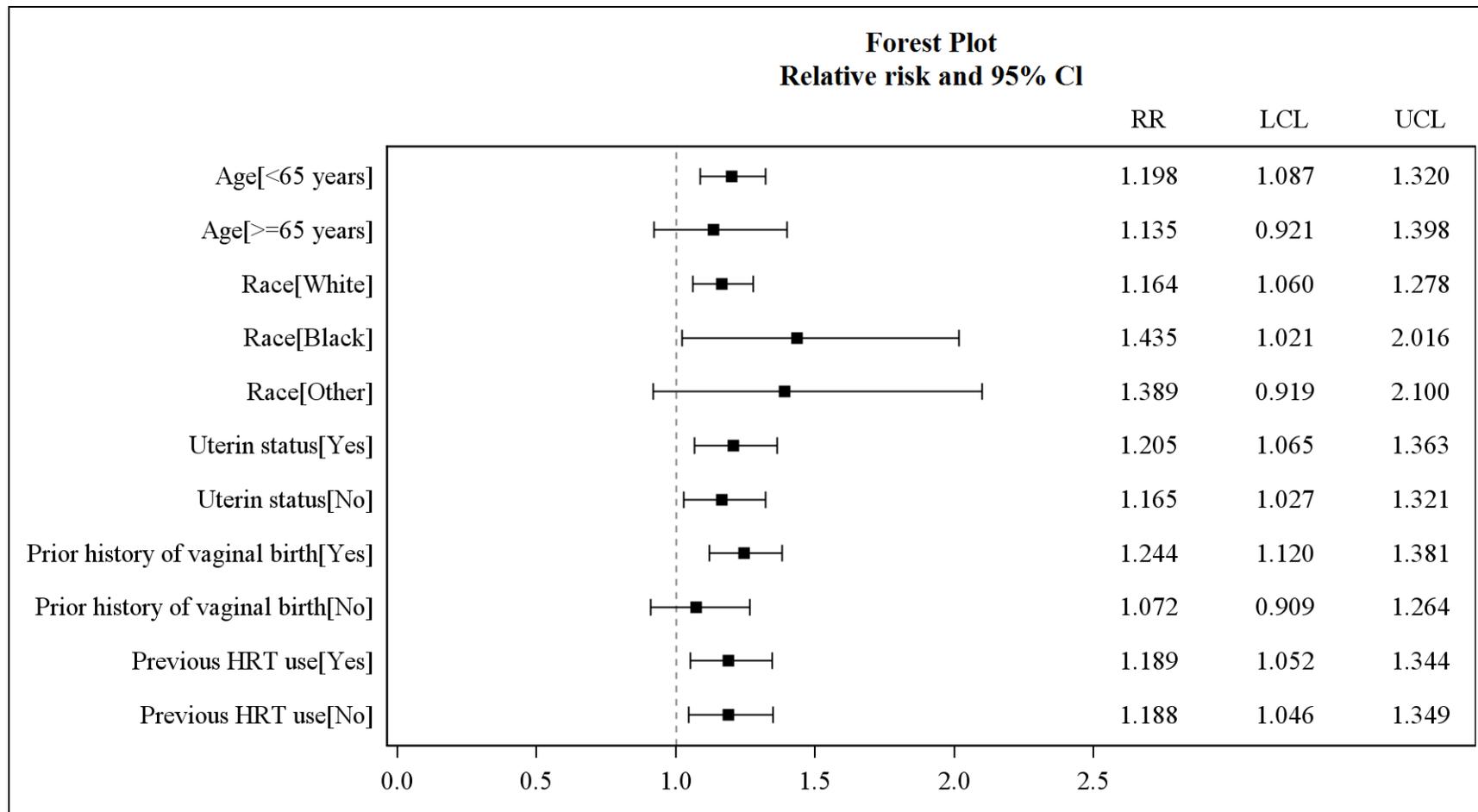


Abbildung 4-29: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-60: Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	Interaktion p-Wert ⁶
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	491	372 (75,8 %)	1,77 [1,33; 2,36]	1,19 [1,09; 1,29]	0,12 [0,06; 0,18]	0,3182
	Placebo + BSC	473	302 (63,8 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	80	66 (82,5 %)	2,65 [1,19; 6,05]	1,29 [1,06; 1,57]	0,19 [0,05; 0,32]	
	Placebo + BSC	75	48 (64,0 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	517	392 (75,8 %)	1,83 [1,38; 2,42]	1,20 [1,10; 1,30]	0,13 [0,07; 0,18]	0,7820
	Placebo + BSC	492	311 (63,2 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	31	27 (87,1 %)	2,89 [0,68; 14,44]	1,24 [0,95; 1,63]	0,17 [-0,03; 0,37]	
	Placebo + BSC	30	21 (70,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	23	19 (82,6 %)	2,11 [0,46; 11,15]	1,19 [0,87; 1,64]	0,13 [-0,10; 0,37]	
	Placebo + BSC	26	18 (69,2 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	292	224 (76,7 %)	1,90 [1,30; 2,79]	1,21 [1,09; 1,35]	0,13 [0,06; 0,21]	0,8360
	Placebo + BSC	284	180 (63,4 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	279	214 (76,7 %)	1,80	1,19	0,12	
	Placebo + BSC	263	170 (64,6 %)	[1,22; 2,67]	[1,06; 1,33]	[0,04; 0,20]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	388	309 (79,6 %)	2,23	1,25	0,16	0,0652
	Placebo + BSC	380	242 (63,7 %)	[1,59; 3,13]	[1,14; 1,37]	[0,10; 0,22]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	183	129 (70,5 %)	1,33	1,10	0,06	
	Placebo + BSC	168	108 (64,3 %)	[0,83; 2,13]	[0,95; 1,27]	[-0,04; 0,16]	
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	233	182 (78,1 %)	2,08	1,24	0,15	0,4937
	Placebo + BSC	217	137 (63,1 %)	[1,35; 3,23]	[1,09; 1,40]	[0,07; 0,23]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	338	256 (75,7 %)	1,73	1,18	0,11	
	Placebo + BSC	331	213 (64,4 %)	[1,22; 2,46]	[1,06; 1,30]	[0,04; 0,18]	

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.

2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.

4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.

5. Dargestellt sind die Rohwerte.

6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.

Quelle: (Shionogi 2016b)

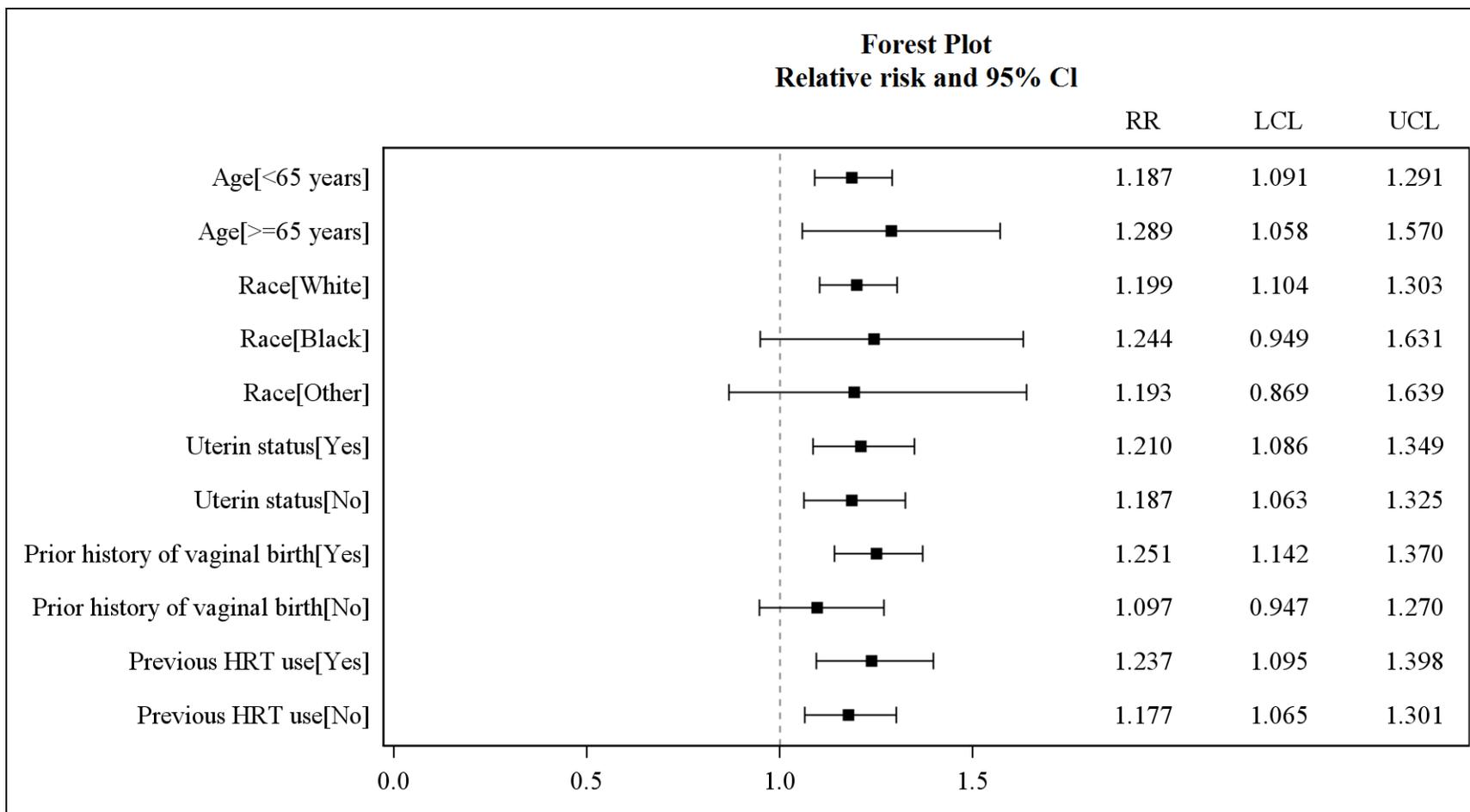


Abbildung 4-30: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, ergaben sich in Studie 15-50310 ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Ethnie und ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen (vgl. Tabelle 4-58). In der Studie 15-50821 und den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ergab sich jeweils ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (vgl. Tabelle 4-59, Tabelle 4-60).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Ethnie erreichten in Studie 15-50310 mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, die der Ethnie Weiße angehörten statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Ethnie (Weiße): RR 1,30; 95 %-KI [1,10; 1,54]). Mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, die den Ethnien Schwarze / Afroamerikaner oder andere angehörten, erreichten hingegen seltener eine Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Ethnie (Schwarze / Afroamerikaner): RR 0,86; 95 %-KI [0,53; 1,38]; Ethnie (andere): RR 0,80; 95 %-KI [0,52; 1,24]). Die Effektschätzer zeigen allerdings keine statistischen Signifikanzen. Da das signifikante Ergebnis mit dem Gesamteffekt bezüglich der Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie gleichgerichtet ist, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Ethnie abgeleitet werden (vgl. Tabelle 4-58).

In Bezug auf das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen erreichten in Studie 15-50310 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Altersgruppe (< 65 Jahre): RR 1,17; 95 %-KI [0,99; 1,38]; Altersgruppe (≥ 65 Jahre): RR 1,89; 95 %-KI [1,16; 3,08]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe Altersgruppe (≥ 65 Jahre) statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-58).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten erreichten in Studie 15-50821 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja): RR 1,24; 95 %-KI [1,12; 1,38]; Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (nein): RR 1,07; 95 %-KI [0,91; 1,26]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-59).

Im Bezug auf auf das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ebenso einen konsistenten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 im Vergleich zu Patientinnen, die mit

Placebo plus BSC behandelt wurden (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja): RR 1,25; 95 %-KI [1,14; 1,37]; Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (nein): RR 1,10; 95 %-KI [0,95; 1,27]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-60).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie 15-50310, 15-50821 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (vgl. Tabelle 4-28). Ein Effektmodifikator kann daher nicht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-61: Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	87	70 (80,5 %)	1,95 [0,91; 4,22]	1,18 [0,99; 1,42]	0,13 [-0,01; 0,26]	0,3251
	Placebo + BSC	81	55 (67,9 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	18	11 (61,1 %)	0,92 [0,20; 4,23]	0,97 [0,58; 1,60]	-0,02 [-0,33; 0,29]	
	Placebo + BSC	19	12 (63,2 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	95	72 (75,8 %)	1,64 [0,83; 3,29]	1,16 [0,96; 1,40]	0,10 [-0,03; 0,23]	0,7697
	Placebo + BSC	90	59 (65,6 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	6	5 (83,3 %)	2,50 [0,09; 176,50]	1,25 [0,64; 2,44]	0,17 [-0,31; 0,65]	
	Placebo + BSC	6	4 (66,7 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	4	4 (100,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	4	4 (100,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	46	31 (67,4 %)	0,76 [0,27; 2,10]	0,92 [0,70; 1,21]	-0,06 [-0,25; 0,13]	0,0229
	Placebo + BSC	41	30 (73,2 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	59	50 (84,7 %)	3,30 [1,27; 9,06]	1,35 [1,08; 1,69]	0,22 [0,07; 0,37]	
	Placebo + BSC	59	37 (62,7 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	79	64 (81,0 %)	1,92 [0,85; 4,40]	1,17 [0,97; 1,42]	0,12 [-0,02; 0,26]	0,4568
	Placebo + BSC	71	49 (69,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	26	17 (65,4 %)	1,15 [0,33; 4,03]	1,05 [0,71; 1,57]	0,03 [-0,22; 0,29]	
	Placebo + BSC	29	18 (62,1 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	26	24 (92,3 %)	13,33 [2,09; 138,63]	1,95 [1,20; 3,17]	0,45 [0,20; 0,70]	0,0033
	Placebo + BSC	19	9 (47,4 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	79	57 (72,2 %)	1,03 [0,49; 2,17]	1,01 [0,83; 1,22]	0,01 [-0,13; 0,14]	
	Placebo + BSC	81	58 (71,6 %)				
<p>BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population</p> <p>1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50310 nach dem individuellen Bedarf angewendet.</p> <p>2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</p> <p>3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.</p> <p>4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.</p> <p>5. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016b)</p>							

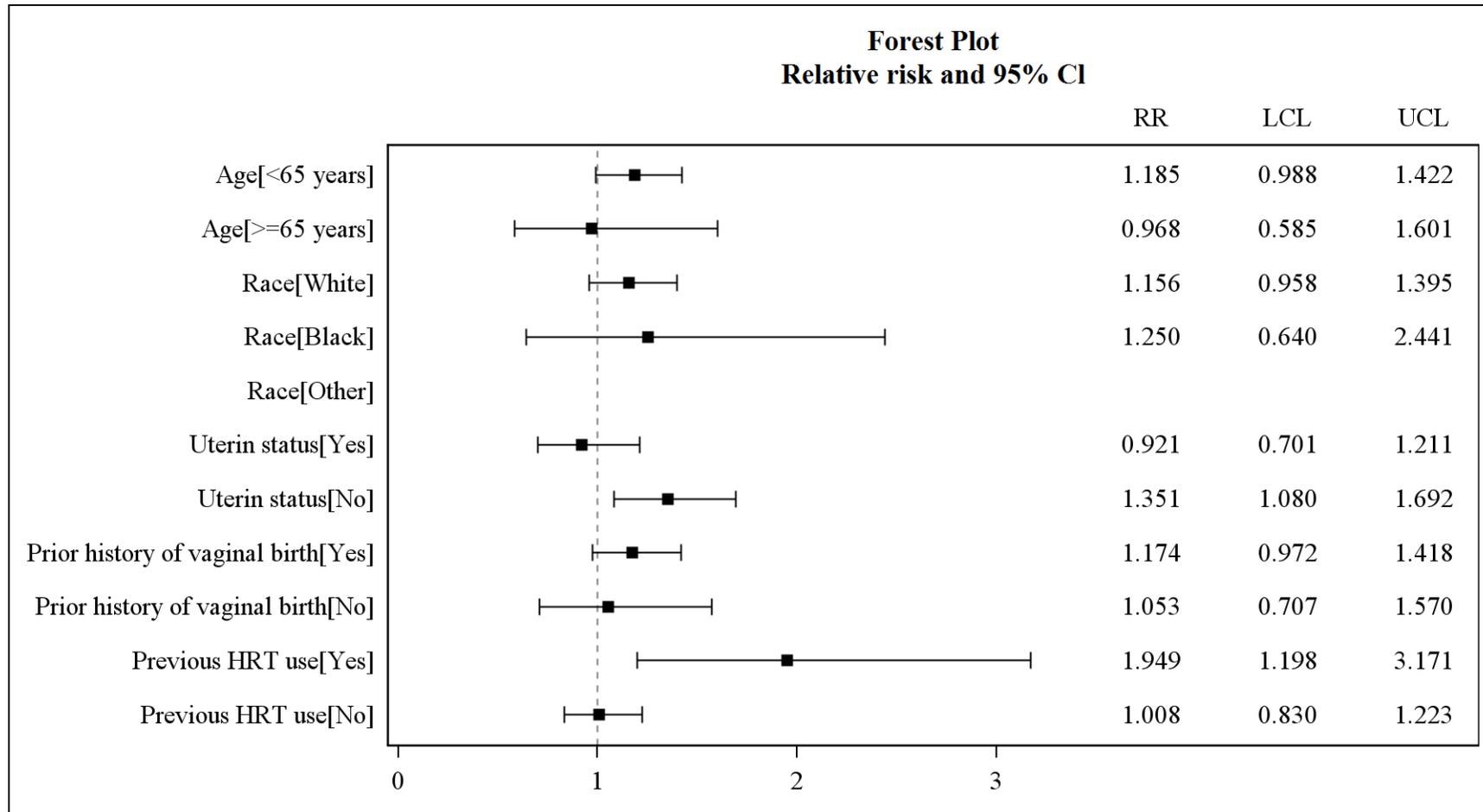


Abbildung 4-31: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	114	92 (80,7 %)	1,87 [0,99; 3,60]	1,17 [1,01; 1,35]	0,12 [0,01; 0,23]	0,9411
	Placebo + BSC	126	87 (69,0 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	30	27 (90,0 %)	2,00 [0,30; 15,11]	1,10 [0,87; 1,38]	0,08 [-0,11; 0,28]	
	Placebo + BSC	22	18 (81,8 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	129	108 (83,7 %)	2,02 [1,07; 3,90]	1,17 [1,02; 1,33]	0,12 [0,02; 0,22]	0,6157
	Placebo + BSC	131	94 (71,8 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	11	9 (81,8 %)	2,25 [0,19; 33,44]	1,23 [0,72; 2,10]	0,15 [-0,23; 0,53]	
	Placebo + BSC	9	6 (66,7 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	4	2 (50,0 %)	0,60 [0,03; 13,19]	0,80 [0,26; 2,45]	-0,13 [-0,72; 0,47]	
	Placebo + BSC	8	5 (62,5 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	64	52 (81,3 %)	1,78 [0,74; 4,41]	1,15 [0,95; 1,39]	0,10 [-0,04; 0,25]	0,7754
	Placebo + BSC	72	51 (70,8 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	80	67 (83,8 %)	2,10 [0,91; 4,97]	1,18 [0,99; 1,40]	0,13 [-0,00; 0,26]	
	Placebo + BSC	76	54 (71,1 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	104	86 (82,7 %)	1,99 [1,00; 4,03]	1,17 [1,01; 1,36]	0,12 [0,01; 0,23]	0,8784
	Placebo + BSC	119	84 (70,6 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	40	33 (82,5 %)	1,80 [0,48; 6,73]	1,14 [0,87; 1,49]	0,10 [-0,10; 0,30]	
	Placebo + BSC	29	21 (72,4 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	76	71 (93,4 %)	5,62 [1,84; 20,35]	1,30 [1,11; 1,53]	0,22 [0,10; 0,34]	0,0064
	Placebo + BSC	67	48 (71,6 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	68	48 (70,6 %)	1,01 [0,47; 2,19]	1,00 [0,81; 1,24]	0,00 [-0,14; 0,15]	
	Placebo + BSC	81	57 (70,4 %)				

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studier 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.
5. Dargestellt sind die Rohwerte.
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.

Quelle: (Shionogi 2016b)

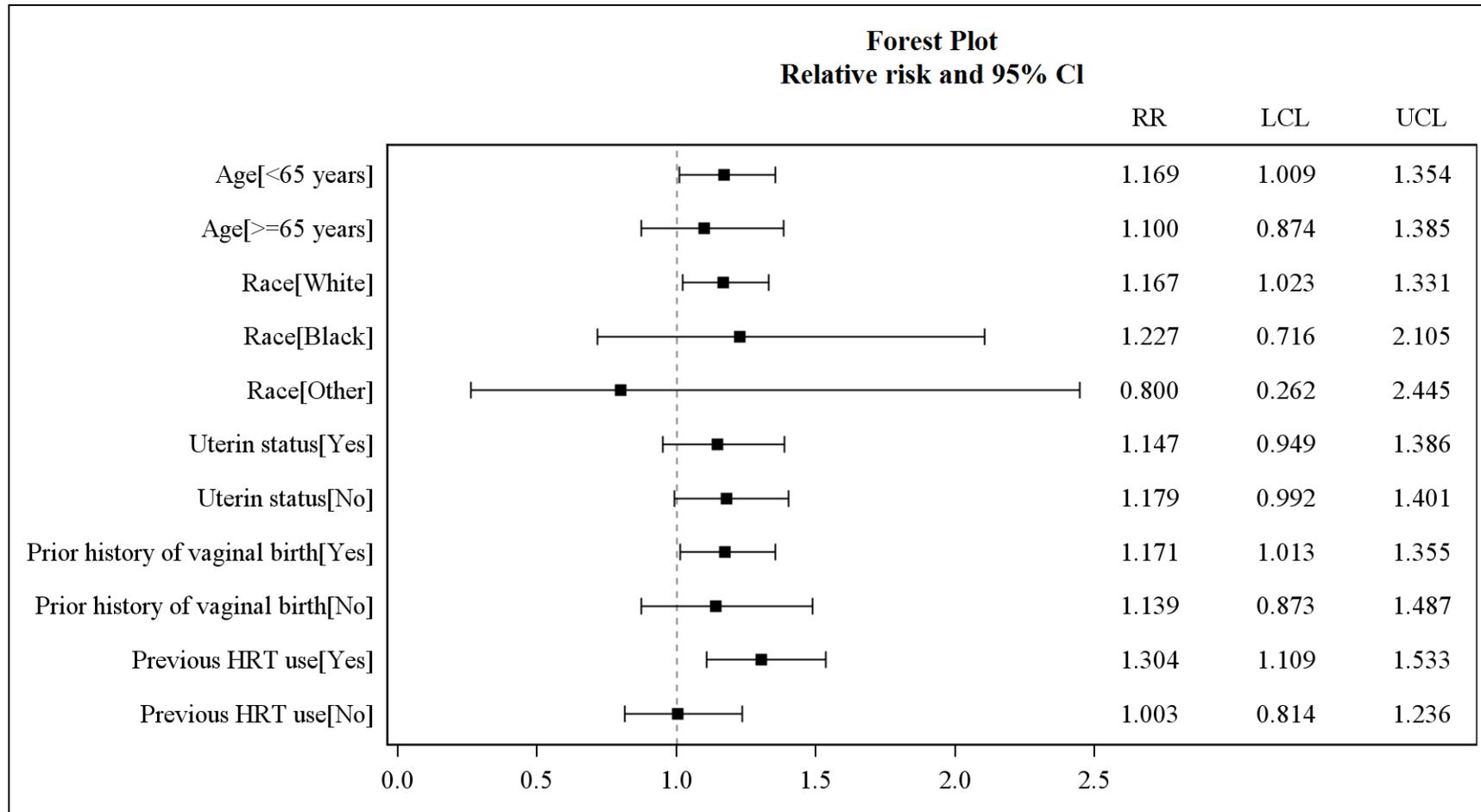


Abbildung 4-32: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-63: Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	201	162 (80,6 %)	1,90 [1,18; 3,09]	1,17 [1,05; 1,32]	0,12 [0,04; 0,20]	0,5729
	Placebo + BSC	207	142 (68,6 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	48	38 (79,2 %)	1,39 [0,46; 4,19]	1,08 [0,86; 1,37]	0,06 [-0,12; 0,24]	
	Placebo + BSC	41	30 (73,2 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	224	180 (80,4 %)	1,82 [1,15; 2,89]	1,16 [1,04; 1,29]	0,11 [0,03; 0,19]	0,8133
	Placebo + BSC	221	153 (69,2 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	17	14 (82,4 %)	2,33 [0,35; 18,16]	1,24 [0,81; 1,88]	0,16 [-0,14; 0,46]	
	Placebo + BSC	15	10 (66,7 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	8	6 (75,0 %)	1,00 [0,08; 15,43]	1,00 [0,60; 1,68]	0,00 [-0,39; 0,39]	
	Placebo + BSC	12	9 (75,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	110	83 (75,5 %)	1,21 [0,64; 2,31]	1,05 [0,90; 1,23]	0,04 [-0,08; 0,15]	0,0765
	Placebo + BSC	113	81 (71,7 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	139	117 (84,2 %)	2,57 [1,39; 4,83]	1,25 [1,09; 1,43]	0,17 [0,07; 0,27]	
	Placebo + BSC	135	91 (67,4 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	183	150 (82,0 %)	1,95 [1,17; 3,28]	1,17 [1,04; 1,31]	0,12 [0,03; 0,21]	0,6013
	Placebo + BSC	190	133 (70,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	66	50 (75,8 %)	1,52 [0,64; 3,61]	1,13 [0,90; 1,41]	0,09 [-0,07; 0,24]	
	Placebo + BSC	58	39 (67,2 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	102	95 (93,1 %)	6,90 [2,71; 19,72]	1,41 [1,20; 1,65]	0,27 [0,16; 0,38]	0,0001
	Placebo + BSC	86	57 (66,3 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	147	105 (71,4 %)	1,02 [0,61; 1,73]	1,01 [0,87; 1,16]	0,00 [-0,10; 0,11]	
	Placebo + BSC	162	115 (71,0 %)				

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.

2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.

4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.

5. Dargestellt sind die Rohwerte.

6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.

Quelle: (Shionogi 2016b)

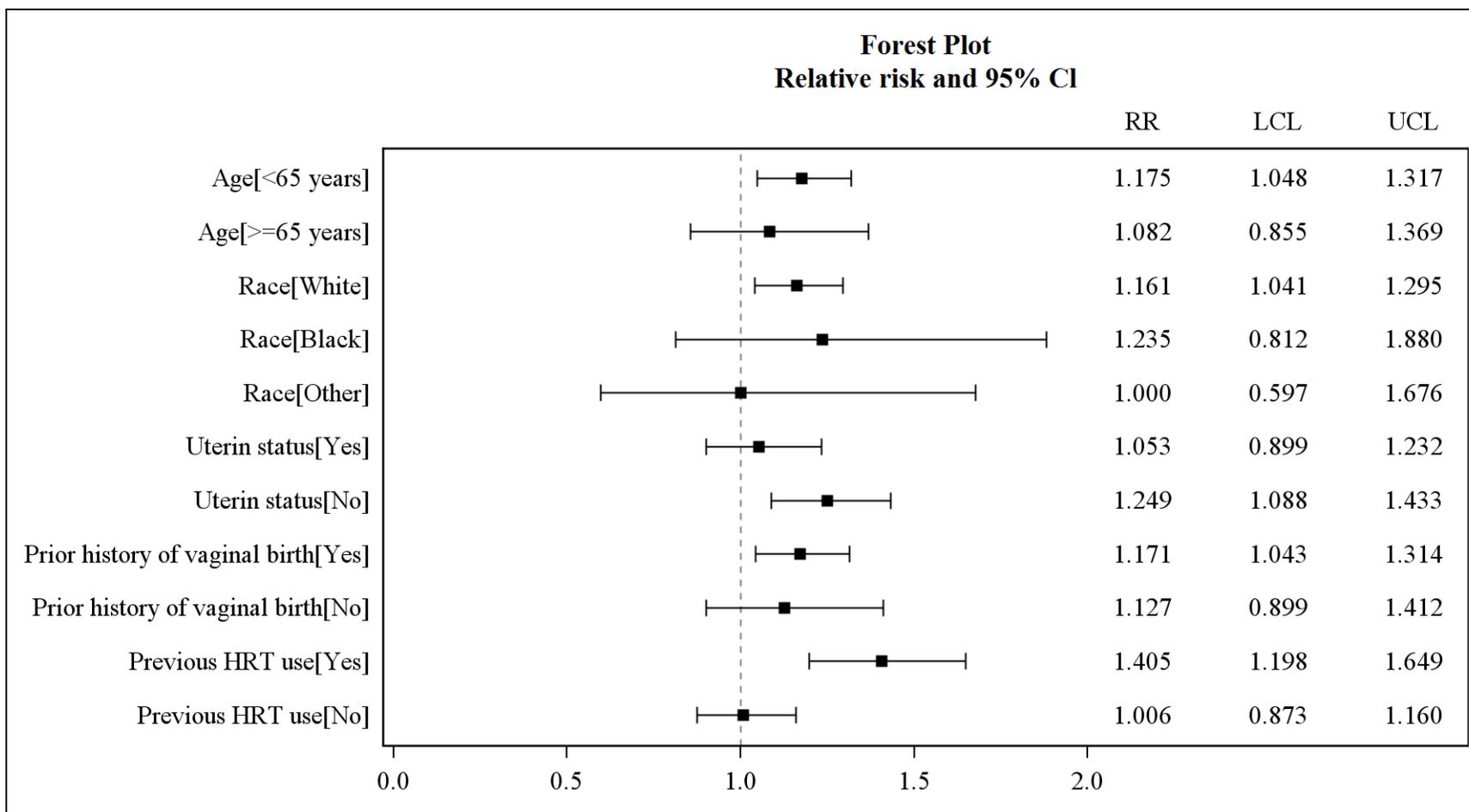


Abbildung 4-33: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, ergaben sich in Studie 15-50310 zwei Belege (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe intakter Uterus und zuvor erfolgte Hormontherapie (vgl. Tabelle 4-61). In der Studie 15-50821 ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (vgl. Tabelle 4-62). In den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ergaben sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe intakter Uterus und ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (vgl. Tabelle 4-63).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal intakter Uterus erreichten in Studie 15-50310 mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, die keinen intakten Uterus besaßen, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Intakter Uterus (nein): RR 1,35; 95 %-KI [1,08; 1,69]). Mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, die einen intakten Uterus besaßen, erreichten hingegen seltener eine Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Intakter Uterus (ja): RR 0,92; 95 %-KI [0,70; 1,21]). Die Effektschätzer zeigen allerdings keine statistischen Signifikanzen. Da das signifikante Ergebnis mit dem Gesamteffekt bezüglich der Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung gleichgerichtet ist, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal intakter Uterus abgeleitet werden (vgl. Tabelle 4-61).

In Bezug auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie erreichten in Studie 15-50310 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 1,95; 95 %-KI [1,20; 3,17]; zuvor erfolgte Hormontherapie (nein): RR 1,01; 95 %-KI [0,83; 1,22]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (ja) statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-61).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie erreichten in Studie 15-50821 mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, die zuvor mit einer Hormontherapie behandelt wurden, signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 1,30; 95 %-KI [1,11; 1,53]). Mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, die zuvor nicht mit einer Hormontherapie behandelt wurden, erreichten gleich häufig eine Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12 wie Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden

(zuvor erfolgte Hormontherapie (nein): RR 1,00; 95 %-KI [0,81; 1,24]). Die Effektschätzer zeigen allerdings keine statistischen Signifikanzen. Da das signifikante Ergebnis mit dem Gesamteffekt bezüglich der Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung gleichgerichtet ist, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden (vgl. Tabelle 4-62).

Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals intakter Uterus erreichten in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (intakter Uterus (ja): RR 1,05; 95 %-KI [0,90; 1,23]; intakter Uterus (nein): RR 1,25; 95 %-KI [1,09; 1,43]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe intakter Uterus (nein) statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-63).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie erreichten in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 1,41; 95 % KI [1,20; 1,65]; zuvor erfolgte Hormontherapie (nein): RR 1,01; 95 %-KI [0,87; 1,16]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (ja) statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-63).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie 15-50310, 15-50821 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (vgl. Tabelle 4-31). Ein Effektmodifikator kann daher nicht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-64: Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	30	24 (80,0 %)	1,14 [0,20; 5,82]	1,03 [0,76; 1,40]	0,02 [-0,22; 0,26]	0,2184
	Placebo + BSC	18	14 (77,8 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	3	3 (100,0 %)	Inf. [0,08; Inf.]	2,00 [0,50; 8,00]	0,50 [-0,19; 1,00]	
	Placebo + BSC	2	1 (50,0 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	30	24 (80,0 %)	1,54 [0,30; 7,38]	1,11 [0,79; 1,55]	0,08 [-0,17; 0,33]	n.b.
	Placebo + BSC	18	13 (72,2 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	1	1 (100,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	2	2 (100,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	2	2 (100,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	0 (0,0%)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	15	11 (73,3 %)	1,18 [0,13; 9,50]	1,05 [0,63; 1,74]	0,03 [-0,33; 0,39]	0,7082
	Placebo + BSC	10	7 (70,0 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	18	16 (88,9 %)	2,00 [0,12; 31,65]	1,11 [0,78; 1,58]	0,09 [-0,20; 0,38]	
	Placebo + BSC	10	8 (80,0 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	21	17 (81,0 %)	1,70 [0,25; 11,26]	1,13 [0,77; 1,68]	0,10 [-0,19; 0,39]	0,7343
	Placebo + BSC	14	10 (71,4 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	12	10 (83,3 %)	1,00 [0,01; 23,97]	1,00 [0,65; 1,55]	0,00 [-0,37; 0,37]	
	Placebo + BSC	6	5 (83,3 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	6	6 (100,0 %)	-	-	-	n.b.
	Placebo + BSC	2	2 (100,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	27	21 (77,8 %)	1,35 [0,26; 6,53]	1,08 [0,76; 1,53]	0,06 [-0,20; 0,32]	
	Placebo + BSC	18	13 (72,2 %)				

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; n.b.: nicht bestimmbar

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50310 nach dem individuellen Bedarf angewendet.
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.
5. Dargestellt sind die Rohwerte.
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.

Quelle: (Shionogi 2016b)

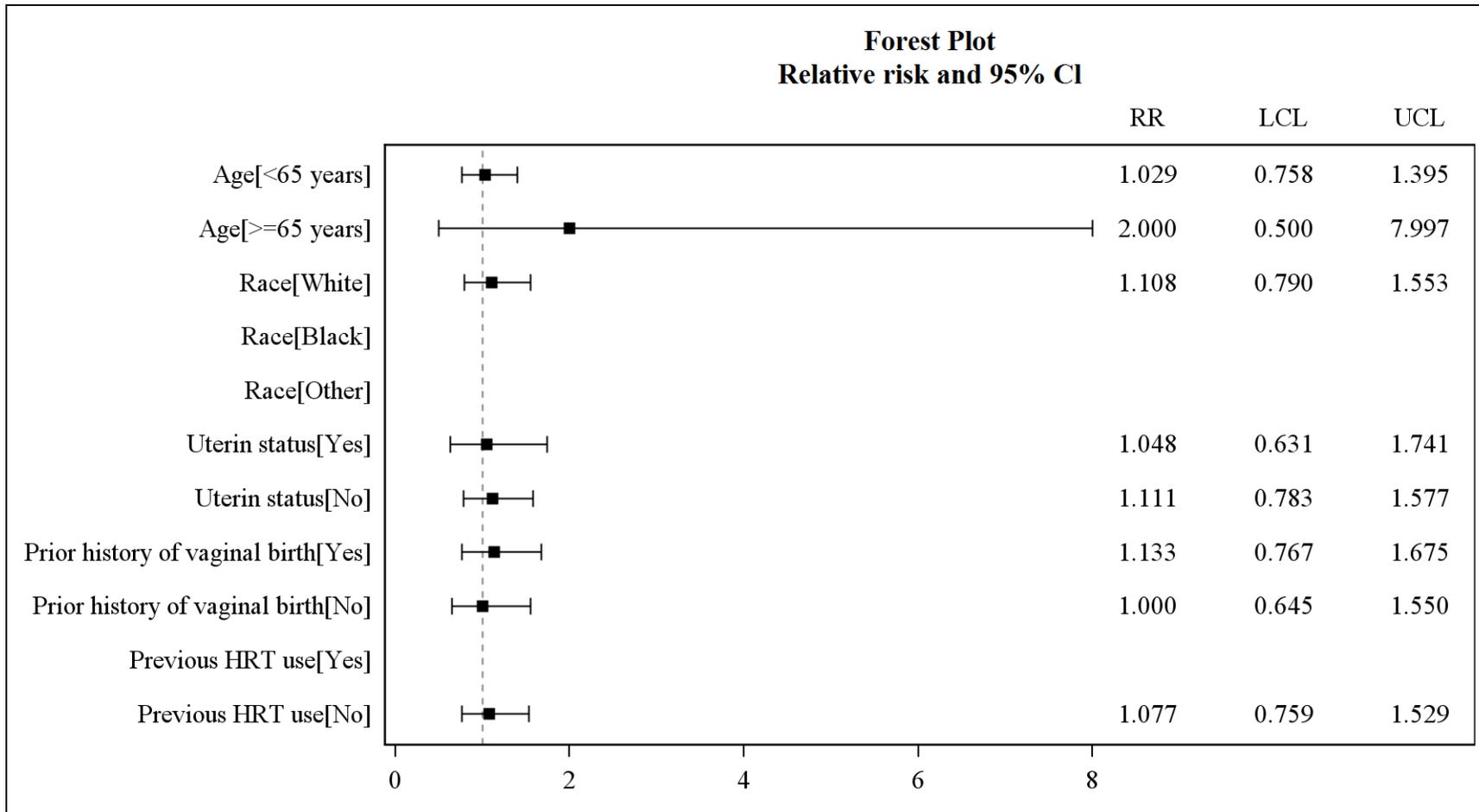


Abbildung 4-34: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50310

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-65: Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	29	24 (82,8 %)	1,15 [0,25; 5,45]	1,03 [0,81; 1,30]	0,02 [-0,17; 0,22]	n.b.
	Placebo + BSC	31	25 (80,6 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	4	4 (100,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	3	3 (100,0 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	29	24 (82,8 %)	1,09 [0,22; 5,45]	1,02 [0,80; 1,30]	0,01 [-0,19; 0,21]	n.b.
	Placebo + BSC	27	22 (81,5 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	4	4 (100,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	3	3 (100,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	0	0 (,%)	-	-	-	
	Placebo + BSC	4	3 (75,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	13	11 (84,6 %)	0,97 [0,09; 13,40]	1,00 [0,74; 1,34]	-0,00 [-0,25; 0,25]	0,7284
	Placebo + BSC	20	17 (85,0 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	20	17 (85,0 %)	1,55 [0,17; 13,58]	1,08 [0,78; 1,50]	0,06 [-0,20; 0,33]	
	Placebo + BSC	14	11 (78,6 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	26	22 (84,6 %)	1,00 [0,16; 6,10]	1,00 [0,79; 1,26]	0,00 [-0,20; 0,20]	0,6546
	Placebo + BSC	26	22 (84,6 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	7	6 (85,7 %)	2,00 [0,08; 137,35]	1,14 [0,69; 1,89]	0,11 [-0,29; 0,50]	
	Placebo + BSC	8	6 (75,0 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	17	16 (94,1 %)	4,80 [0,32; 267,37]	1,22 [0,89; 1,69]	0,17 [-0,08; 0,43]	0,1124
	Placebo + BSC	13	10 (76,9 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	16	12 (75,0 %)	0,50 [0,06; 3,61]	0,88 [0,63; 1,22]	-0,11 [-0,37; 0,15]	
	Placebo + BSC	21	18 (85,7 %)				

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; n.b.: nicht bestimmbar

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.

2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.

4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.

5. Dargestellt sind die Rohwerte.

6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.

Quelle: (Shionogi 2016b)

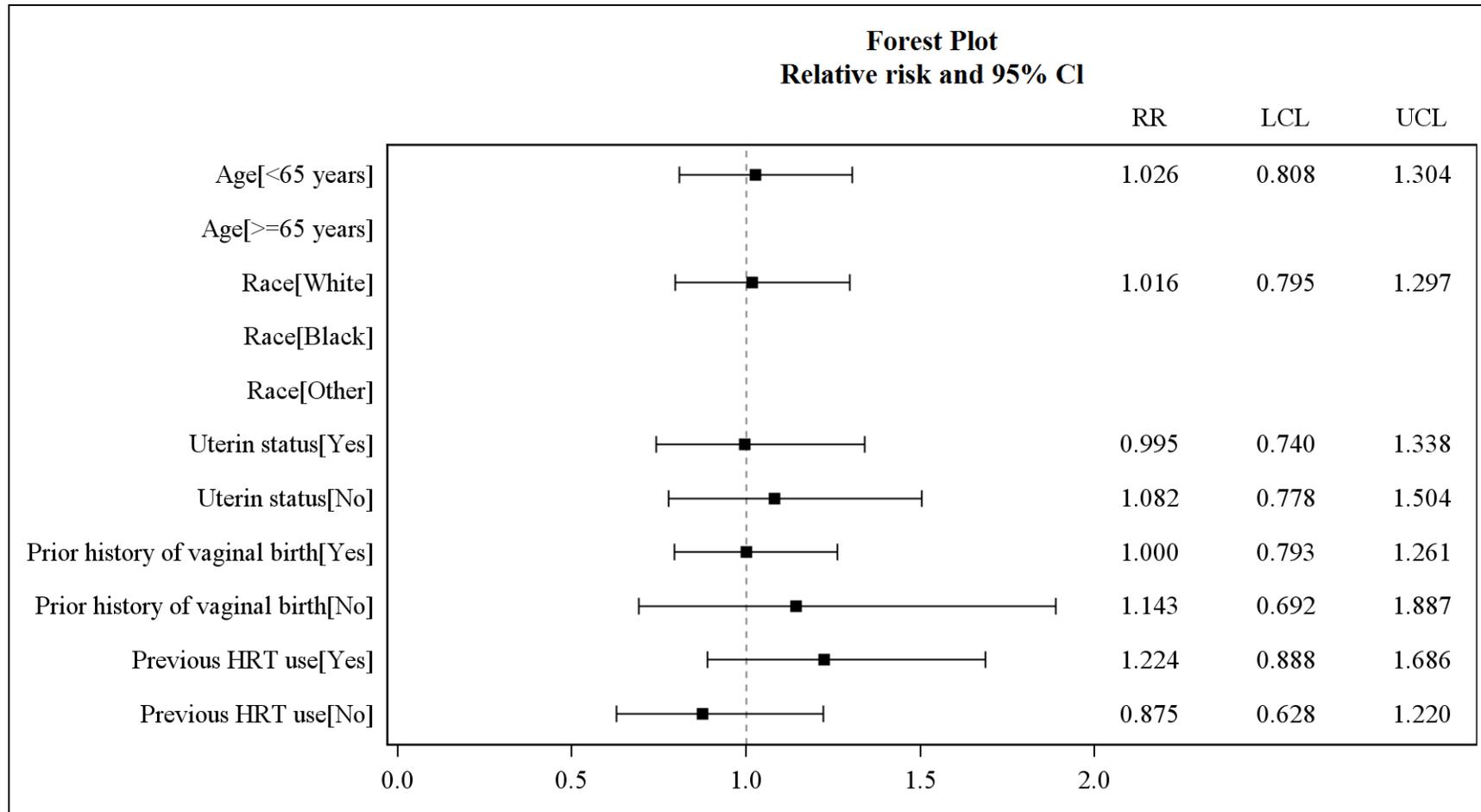


Abbildung 4-35: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in Studie 15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-66: Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	Interaktion p-Wert ⁶
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	59	48 (81,4 %)	1,12 [0,38; 3,24]	1,02 [0,85; 1,23]	0,02 [-0,13; 0,17]	0,2546
	Placebo + BSC	49	39 (79,6 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	7	7 (100,0 %)	Inf. [0,07; Inf.]	1,25 [0,81; 1,94]	0,20 [-0,15; 0,55]	
	Placebo + BSC	5	4 (80,0 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	59	48 (81,4 %)	1,25 [0,42; 3,64]	1,05 [0,86; 1,28]	0,04 [-0,12; 0,19]	0,4874
	Placebo + BSC	45	35 (77,8 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	5	5 (100,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	5	5 (100,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	2	2 (100,0 %)	Inf. [0,03; Inf.]	1,33 [0,76; 2,35]	0,25 [-0,17; 0,67]	
	Placebo + BSC	4	3 (75,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	28	22 (78,6 %)	0,92 [0,21; 4,01]	0,98 [0,75; 1,28]	-0,01 [-0,22; 0,19]	0,5003
	Placebo + BSC	30	24 (80,0 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	38	33 (86,8 %)	1,74 [0,35; 8,56]	1,10 [0,86; 1,39]	0,08 [-0,12; 0,27]	
	Placebo + BSC	24	19 (79,2 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	47	39 (83,0 %)	1,22 [0,35; 4,19]	1,04 [0,85; 1,27]	0,03 [-0,13; 0,19]	0,8676
	Placebo + BSC	40	32 (80,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	19	16 (84,2 %)	1,45 [0,16; 12,85]	1,07 [0,77; 1,50]	0,06 [-0,21; 0,33]	
	Placebo + BSC	14	11 (78,6 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	23	22 (95,7 %)	5,50 [0,37; 301,53]	1,20 [0,91; 1,56]	0,16 [-0,06; 0,38]	0,1354
	Placebo + BSC	15	12 (80,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	43	33 (76,7 %)	0,85 [0,26; 2,76]	0,97 [0,77; 1,21]	-0,03 [-0,21; 0,15]	
	Placebo + BSC	39	31 (79,5 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population							
1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.							
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.							
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.							
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.							
5. Dargestellt sind die Rohwerte.							
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.							
Quelle: (Shionogi 2016b)							

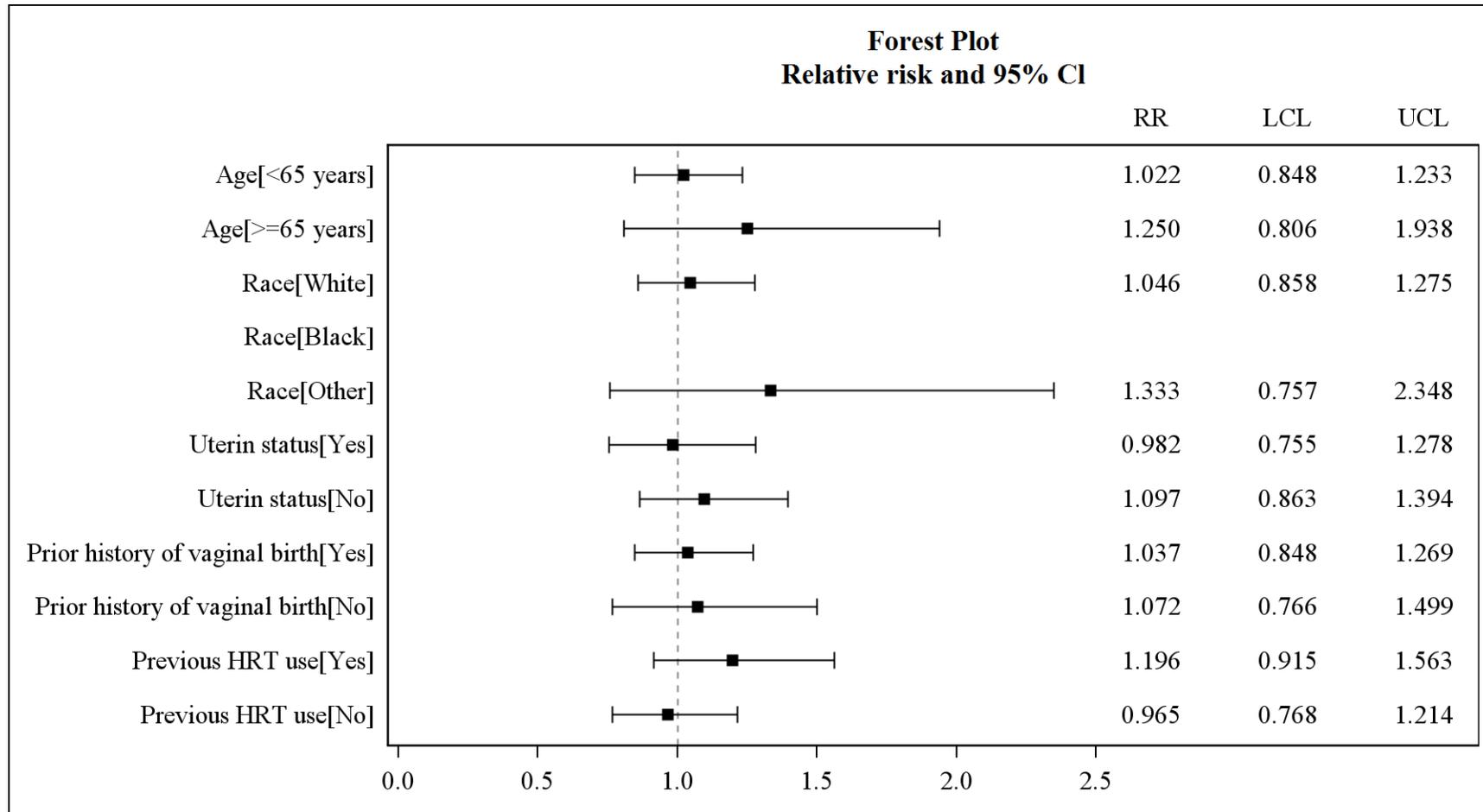


Abbildung 4-36: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, ergaben sich in Studie 15-50821 und in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 jeweils ein Hinweis (p -Wert $< 0,2$) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (vgl. Tabelle 4-65, Tabelle 4-66).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie erreichten in Studie 15-50821 mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, bei denen zuvor eine Hormontherapie erfolgte, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12 als mit Placebo plus BSC behandelte Patientinnen (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 1,22; 95 % KI [0,89; 1,69]). Mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, bei denen zuvor keine Hormontherapie erfolgte, erreichten hingegen seltener eine Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (zuvor erfolgte Hormontherapie (nein): RR 0,88; 95 %-KI [0,63; 1,22]). Die Effektschätzer zeigen allerdings in beiden Subgruppen keine statistischen Signifikanzen (vgl. Tabelle 4-65).

In Bezug auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie erreichten in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, bei denen zuvor eine Hormontherapie erfolgte, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12 als mit Placebo plus BSC behandelte Patientinnen (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 1,20; 95 %-KI [0,91; 1,56]). Mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte Patientinnen, bei denen zuvor keine Hormontherapie erfolgte, erreichten hingegen seltener eine Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (zuvor erfolgte Hormontherapie (nein): RR 0,97; 95 %-KI [0,77; 1,21]). Die Effektschätzer zeigen allerdings in beiden Subgruppen keine statistischen Signifikanzen (vgl. Tabelle 4-66).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie 15-50310, 15-50821 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (vgl. Tabelle 4-34). Ein Effektmodifikator kann daher nicht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-67: Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in Studie 15-50310

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	28	22 (78,6 %)	0,85 [0,12; 4,85]	0,97 [0,71; 1,31]	-0,03 [-0,27; 0,22]	0,1040
	Placebo + BSC	16	13 (81,3 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	6	6 (100,0 %)	Inf. [0,37; Inf.]	1,67 [0,81; 3,41]	0,40 [-0,03; 0,83]	
	Placebo + BSC	5	3 (60,0 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	33	27 (81,8 %)	1,41 [0,29; 6,54]	1,07 [0,81; 1,43]	0,06 [-0,17; 0,28]	n.b.
	Placebo + BSC	21	16 (76,2 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	0	0 (,%)	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	0 (,%)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	1	1 (100,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	0 (,%)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	15	13 (86,7 %)	1,30 [0,02; 30,28]	1,04 [0,69; 1,57]	0,03 [-0,31; 0,38]	0,9756
	Placebo + BSC	6	5 (83,3 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	19	15 (78,9 %)	1,36 [0,20; 9,05]	1,08 [0,73; 1,58]	0,06 [-0,23; 0,35]	
	Placebo + BSC	15	11 (73,3 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	21	19 (90,5 %)	3,80 [0,44; 47,00]	1,27 [0,88; 1,81]	0,19 [-0,08; 0,46]	0,1237
	Placebo + BSC	14	10 (71,4 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	13	9 (69,2 %)	0,38 [0,01; 5,43]	0,81 [0,50; 1,29]	-0,16 [-0,53; 0,20]	
	Placebo + BSC	7	6 (85,7 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	8	8 (100,0 %)	Inf. [0,08; Inf.]	1,25 [0,81; 1,94]	0,20 [-0,15; 0,55]	0,2428
	Placebo + BSC	5	4 (80,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	26	20 (76,9 %)	1,11 [0,19; 5,85]	1,03 [0,72; 1,46]	0,02 [-0,25; 0,29]	
	Placebo + BSC	16	12 (75,0 %)				

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; n.b.: nicht bestimmbar

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studier 15-50310 nach dem individuellen Bedarf angewendet.
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.
5. Dargestellt sind die Rohwerte.
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.

Quelle: (Shionogi 2016b)

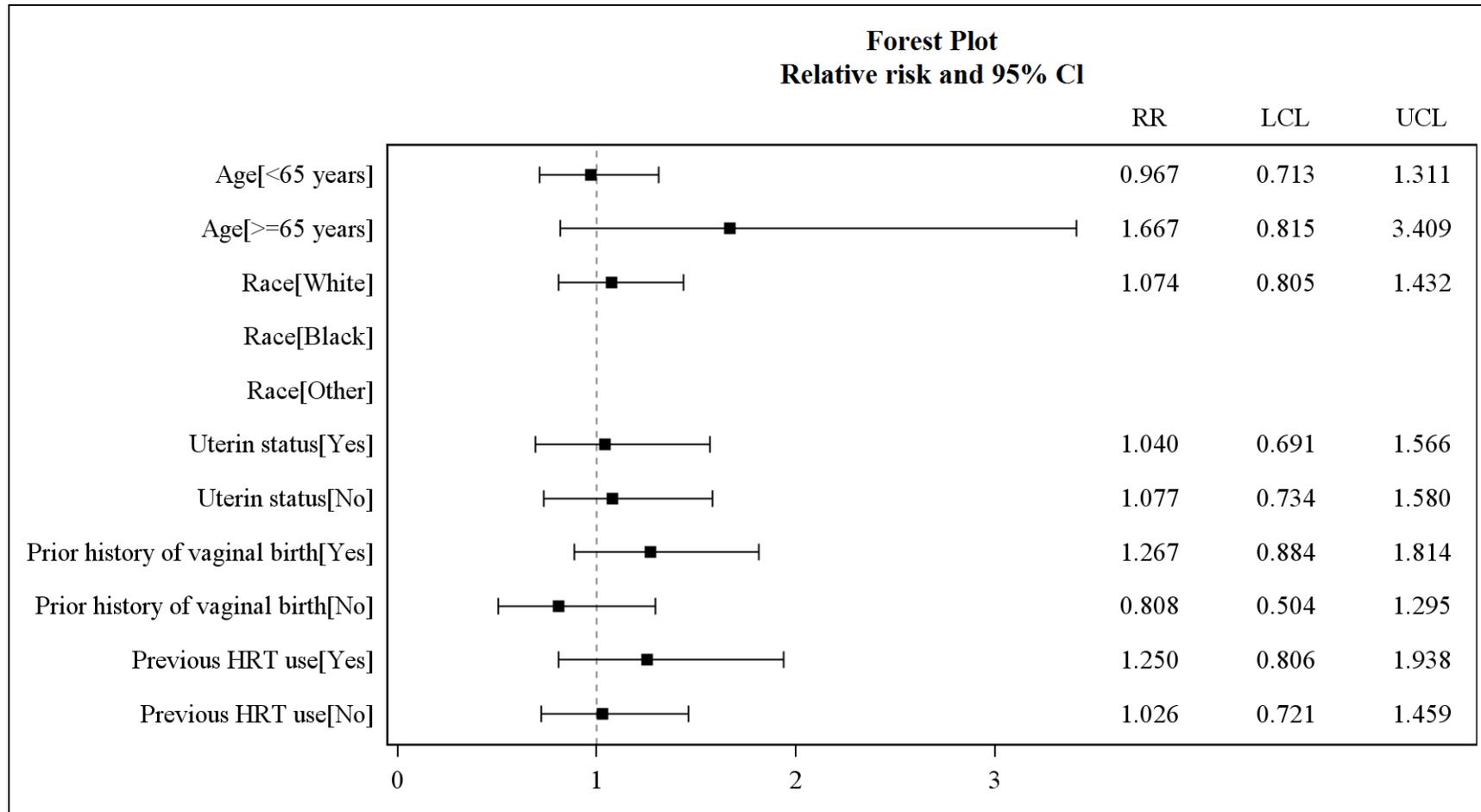


Abbildung 4-37: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in Studie 15-50310

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-68: Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in Studie 15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	50	44 (88,0 %)	1,65 [0,47; 6,14]	1,08 [0,91; 1,27]	0,06 [-0,08; 0,20]	0,2804
	Placebo + BSC	49	40 (81,6 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	15	14 (93,3 %)	7,00 [0,42; 392,99]	1,40 [0,87; 2,27]	0,27 [-0,07; 0,60]	
	Placebo + BSC	9	6 (66,7 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	58	52 (89,7 %)	1,65 [0,46; 6,23]	1,07 [0,92; 1,24]	0,06 [-0,07; 0,18]	0,2473
	Placebo + BSC	50	42 (84,0 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	3	3 (100,0 %)	Inf. [0,56; Inf.]	4,00 [0,73; 21,84]	0,75 [0,33; 1,00]	
	Placebo + BSC	4	1 (25,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	4	3 (75,0 %)	1,00 [0,01; 104,37]	1,00 [0,45; 2,23]	0,00 [-0,60; 0,60]	
	Placebo + BSC	4	3 (75,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	28	25 (89,3 %)	2,08 [0,41; 13,68]	1,12 [0,91; 1,38]	0,09 [-0,08; 0,27]	0,9271
	Placebo + BSC	35	28 (80,0 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	37	33 (89,2 %)	2,29 [0,43; 12,92]	1,14 [0,89; 1,45]	0,11 [-0,09; 0,31]	
	Placebo + BSC	23	18 (78,3 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	39	35 (89,7 %)	2,13 [0,53; 10,25]	1,12 [0,93; 1,33]	0,09 [-0,06; 0,24]	0,8692
	Placebo + BSC	46	37 (80,4 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	26	23 (88,5 %)	2,56 [0,28; 22,31]	1,18 [0,83; 1,68]	0,13 [-0,14; 0,41]	
	Placebo + BSC	12	9 (75,0 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	38	35 (92,1 %)	2,78 [0,48; 19,42]	1,14 [0,92; 1,41]	0,11 [-0,06; 0,29]	0,5999
	Placebo + BSC	26	21 (80,8 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	27	23 (85,2 %)	1,61 [0,35; 8,45]	1,09 [0,86; 1,39]	0,07 [-0,13; 0,27]	
	Placebo + BSC	32	25 (78,1 %)				
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population							
1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.							
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.							
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.							
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.							
5. Dargestellt sind die Rohwerte.							
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.							
Quelle: (Shionogi 2016b)							

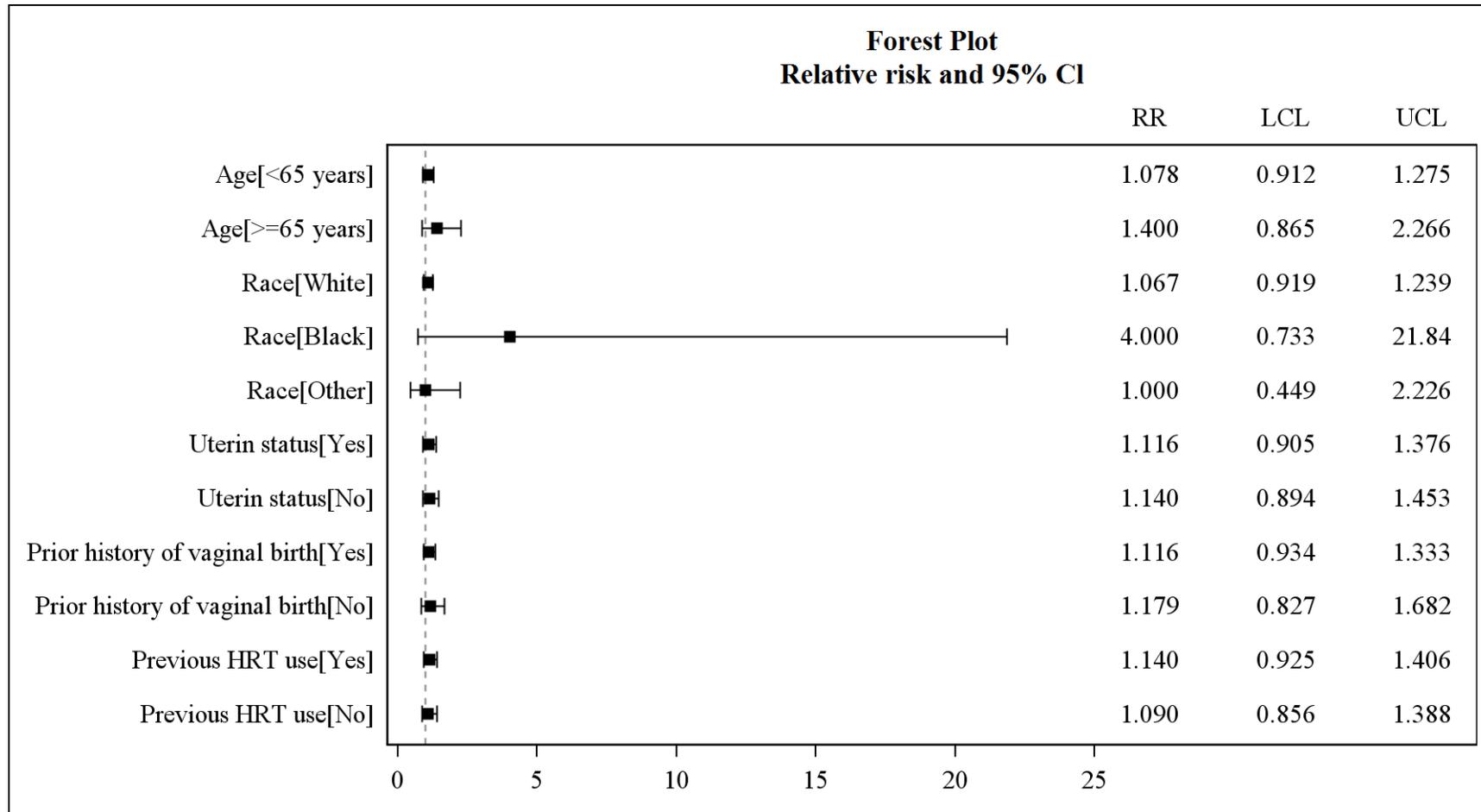


Abbildung 4-38: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in Studie 15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-69: Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	78	66 (84,6 %)	1,25 [0,47; 3,30]	1,04 [0,89; 1,21]	0,03 [-0,09; 0,15]	0,0589
	Placebo + BSC	65	53 (81,5 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	21	20 (95,2 %)	11,11 [0,96; 550,98]	1,48 [0,99; 2,21]	0,31 [0,04; 0,58]	
	Placebo + BSC	14	9 (64,3 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	91	79 (86,8 %)	1,48 [0,57; 3,82]	1,06 [0,93; 1,22]	0,05 [-0,06; 0,16]	0,2326
	Placebo + BSC	71	58 (81,7 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	3	3 (100,0 %)	Inf. [0,56; Inf.]	4,00 [0,73; 21,84]	0,75 [0,33; 1,00]	
	Placebo + BSC	4	1 (25,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	5	4 (80,0 %)	1,33 [0,01; 130,50]	1,07 [0,52; 2,18]	0,05 [-0,50; 0,60]	
	Placebo + BSC	4	3 (75,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	43	38 (88,4 %)	1,84 [0,47; 7,84]	1,10 [0,91; 1,32]	0,08 [-0,08; 0,23]	0,9897
	Placebo + BSC	41	33 (80,5 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Responder ^{3,4} (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁶
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁵ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	56	48 (85,7 %)	1,86 [0,56; 6,20]	1,12 [0,91; 1,38]	0,09 [-0,07; 0,26]	
	Placebo + BSC	38	29 (76,3 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	60	54 (90,0 %)	2,49 [0,80; 8,58]	1,15 [0,98; 1,34]	0,12 [-0,01; 0,25]	0,4152
	Placebo + BSC	60	47 (78,3 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg	39	32 (82,1 %)	1,22 [0,23; 5,70]	1,04 [0,79; 1,37]	0,03 [-0,19; 0,25]	
	Placebo	19	15 (78,9 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	46	43 (93,5 %)	3,44 [0,65; 22,74]	1,16 [0,96; 1,40]	0,13 [-0,03; 0,28]	0,2649
	Placebo + BSC	31	25 (80,6 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	53	43 (81,1 %)	1,28 [0,44; 3,77]	1,05 [0,86; 1,29]	0,04 [-0,12; 0,20]	
	Placebo + BSC	48	37 (77,1 %)				

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.
3. Responder wurden wie folgt definiert: Patientinnen mit einer Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, die sich in einer Verbesserung um mindestens einen Punkt auf der 4-Punkte Skala von Baseline bis Woche 12 widerspiegelte.
4. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden mit Hilfe des LOCF Verfahrens imputiert.
5. Dargestellt sind die Rohwerte.
6. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.

Quelle: (Shionogi 2016b)

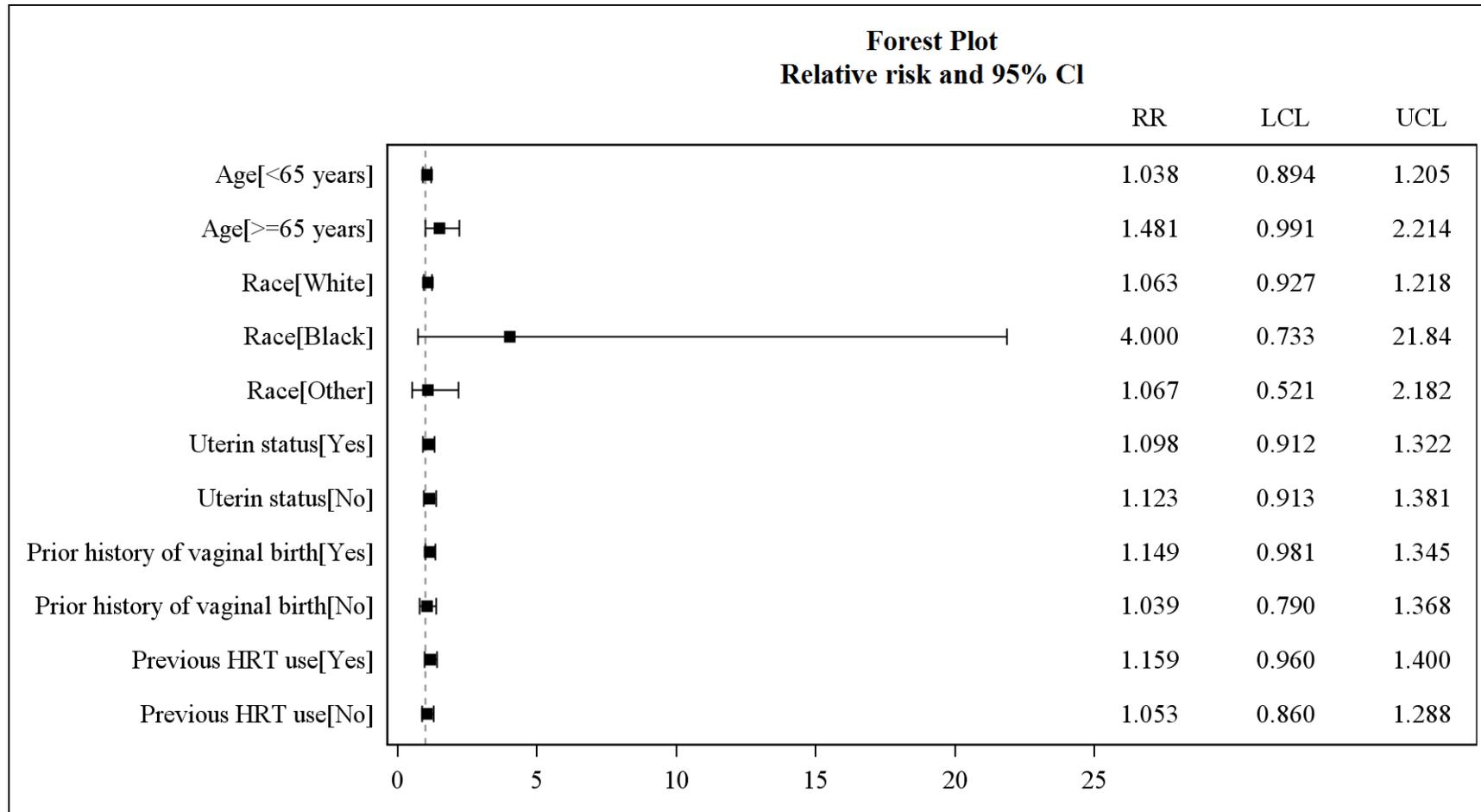


Abbildung 4-39: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwererer oder schwererer Ausprägung vorlag in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, ergaben sich in Studie 15-50310 zwei Hinweise (p -Wert $< 0,2$) auf eine Interaktion mit den Subgruppen Altersgruppen und Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (vgl. Tabelle 4-67). In den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ergab sich ein Hinweis (p -Wert $< 0,2$) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen (vgl. Tabelle 4-69).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen erreichten in der Studie 15-50310 in der Subgruppe < 65 Jahre Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, seltener eine Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12 als mit Placebo plus BSC behandelte Patientinnen (Altersgruppe (< 65 Jahre): RR 0,97; 95 %-KI [0,71; 1,31]). In der Subgruppe ≥ 65 Jahre erreichten hingegen Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Altersgruppe (≥ 65 Jahre): RR 1,67; 95 %-KI [0,81; 3,41]). Die Effektschätzer zeigen allerdings in beiden Subgruppen keine statistischen Signifikanzen (vgl. Tabelle 4-67).

In Bezug auf das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten erreichten Patientinnen, die eine Vorgeschichte mit vaginalen Geburten aufwiesen im Ospemifen plus BSC-Arm häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen im Placebo plus BSC-Arm (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja): RR 1,27; 95 %-KI [0,88; 1,81]). In der Subgruppe der Patientinnen ohne Vorgeschichte mit vaginalen Geburten erreichten hingegen Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelte wurden, seltener eine Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (nein): RR 0,81; 95 %-KI [0,50; 1,29]). Die Effektschätzer zeigen allerdings in beiden Subgruppen keine statistischen Signifikanzen (vgl. Tabelle 4-67).

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen erreichten in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12 als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Altersgruppe (< 65 Jahre): RR 1,04; 95 %-KI [0,89; 1,21]; Altersgruppe (≥ 65 Jahre): RR 1,48; 95 %-KI [0,99; 2,21]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, jedoch statistisch nicht signifikant (vgl. Tabelle 4-69).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie 15-50310, 15-50821 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (vgl. Tabelle 4-37). Ein Effektmodifikator kann daher nicht identifiziert werden.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen – RCT – Unerwünschtes Ereignis (UE)

Tabelle 4-70: Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50310

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	231	140 (60,6 %)	1,46 [0,99; 2,15]	1,18 [1,00; 1,39]	0,09 [0,002; 0,18]	0,2663
	Placebo + BSC	224	115 (51,3 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	45	24 (53,3 %)	0,87 [0,35; 2,17]	0,94 [0,64; 1,37]	-0,03 [-0,24; 0,17]	
	Placebo + BSC	44	25 (56,8 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	249	145 (58,2 %)	1,24 [0,86; 1,80]	1,10 [0,94; 1,29]	0,05 [-0,03; 0,14]	0,3697
	Placebo + BSC	242	128 (52,9 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	18	13 (72,2 %)	3,47 [0,64; 19,63]	1,69 [0,86; 3,29]	0,29 [-0,04; 0,63]	
	Placebo + BSC	14	6 (42,9 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	9	6 (66,7 %)	2,00 [0,25; 18,03]	1,33 [0,64; 2,77]	0,17 [-0,25; 0,59]	
	Placebo + BSC	12	6 (50,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	128	72 (56,3 %)	1,02 [0,60; 1,73]	1,01 [0,81; 1,26]	0,01 [-0,12; 0,13]	0,1480
	Placebo + BSC	122	68 (55,7 %)				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	148	92 (62,2 %)	1,69 [1,03; 2,76]	1,26 [1,02; 1,55]	0,13 [0,02; 0,24]	
	Placebo + BSC	146	72 (49,3 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	194	112 (57,7 %)	1,51 [0,98; 2,31]	1,21 [1,00; 1,47]	0,10 [0,00; 0,20]	0,3257
	Placebo + BSC	185	88 (47,6 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	82	52 (63,4 %)	1,03 [0,52; 2,04]	1,01 [0,80; 1,28]	0,01 [-0,14; 0,16]	
	Placebo + BSC	83	52 (62,7 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	54	32 (59,3 %)	0,89 [0,38; 2,11]	0,96 [0,70; 1,30]	-0,03 [-0,22; 0,16]	0,2632
	Placebo + BSC	50	31 (62,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	222	132 (59,5 %)	1,47 [0,99; 2,18]	1,19 [1,00; 1,41]	0,09 [0,00; 0,19]	
	Placebo + BSC	218	109 (50,0 %)				

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis
1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50310 nach dem individuellen Bedarf angewendet.
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.
3. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE).
4. Dargestellt sind die Rohwerte.
5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.
Quelle: (Shionogi 2016b)

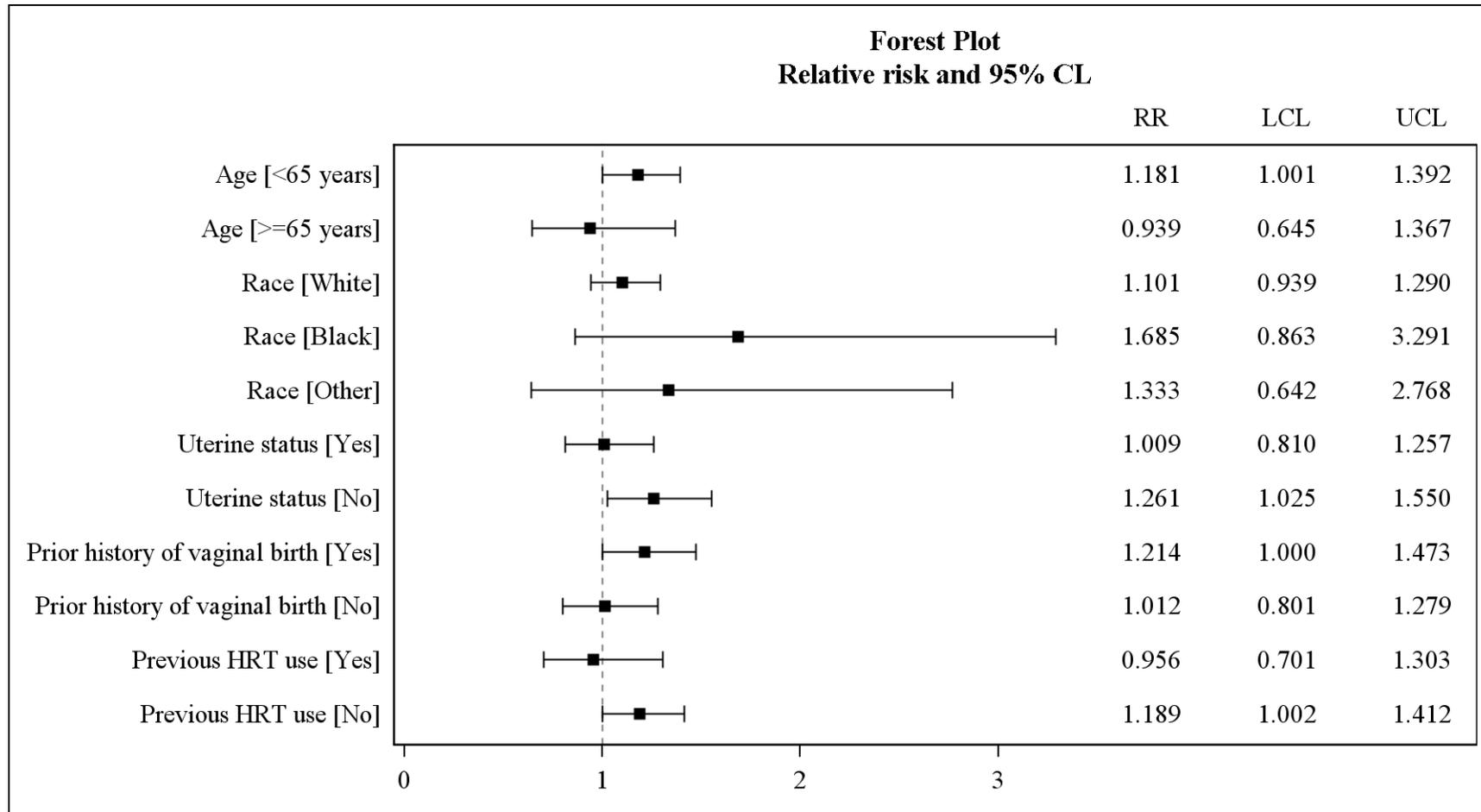


Abbildung 4-40: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50310

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-71: Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50310x

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen* mit UE ² (%)	Ospemifen vs. Placebo			Interaktion p-Wert ⁴
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	58	37 (63,8 %)	2,08	1,39	0,18	0,3827
	Placebo	48	22 (45,8 %)	[0,89; 4,89]	[0,97; 2,00]	[-0,01; 0,37]	
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	11	7 (63,6 %)	Inf.	1,27	0,64	
	Placebo	1	0 (0,0 %)	[0,07; Inf.]	[0,30; 5,46]	[0,35; 0,92]	
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg	61	37 (60,7 %)	2,14	1,45	0,19	0,4629
	Placebo	43	18 (41,9 %)	[0,90; 5,12]	[0,97; 2,17]	[-0,00; 0,38]	
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg	4	4 (100,0 %)	Inf.	2,00	0,50	
	Placebo	2	1 (50,0 %)	[0,11; Inf.]	[0,50; 8,00]	[-0,19; 1,00]	
Andere	Ospemifen 60 mg	4	3 (75,0 %)	1,00	1,00	0,00	
	Placebo	4	3 (75,0 %)	[0,01; 104,37]	[0,45; 2,23]	[-0,60; 0,60]	
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg	69	44 (63,8 %)	2,16	1,42	0,19	-
	Placebo	49	22 (44,9 %)	[0,96; 4,88]	[0,99; 2,03]	[0,01; 0,37]	
Nein	Ospemifen 60 mg	0	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo	0	0 (0,0 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen* mit UE ² (%)	Ospemifen vs. Placebo			Interaktion p-Wert ⁴
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg	43	30 (69,8 %)	2,31	1,40	0,20	0,9893
	Placebo	34	17 (50,0 %)	[0,82; 6,54]	[0,95; 2,06]	[-0,02; 0,42]	
Nein	Ospemifen 60 mg	26	14 (53,8 %)	2,33	1,62	0,21	
	Placebo	15	5 (33,3 %)	[0,53; 11,11]	[0,73; 3,59]	[-0,10; 0,51]	
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg	14	7 (50,0 %)	0,60	0,80	-0,13	0,1092
	Placebo	8	5 (62,5 %)	[0,07; 4,75]	[0,38; 1,69]	[-0,55; 0,30]	
Nein	Ospemifen 60 mg	55	37 (67,3 %)	2,90	1,62	0,26	
	Placebo	41	17 (41,5 %)	[1,16; 7,31]	[1,08; 2,44]	[0,06; 0,45]	
Inf.: Infinite; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis 1. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 2. Dargestellt sind die Rohwerte. 3. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE). 4. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt. * UE, die bei den Patientinnen bereits in der Vorläuferstudie 15-50310 auftraten, wurden in der Studie 15-50310x nicht wiederholt gezählt. Quelle: (Shionogi 2016b)							

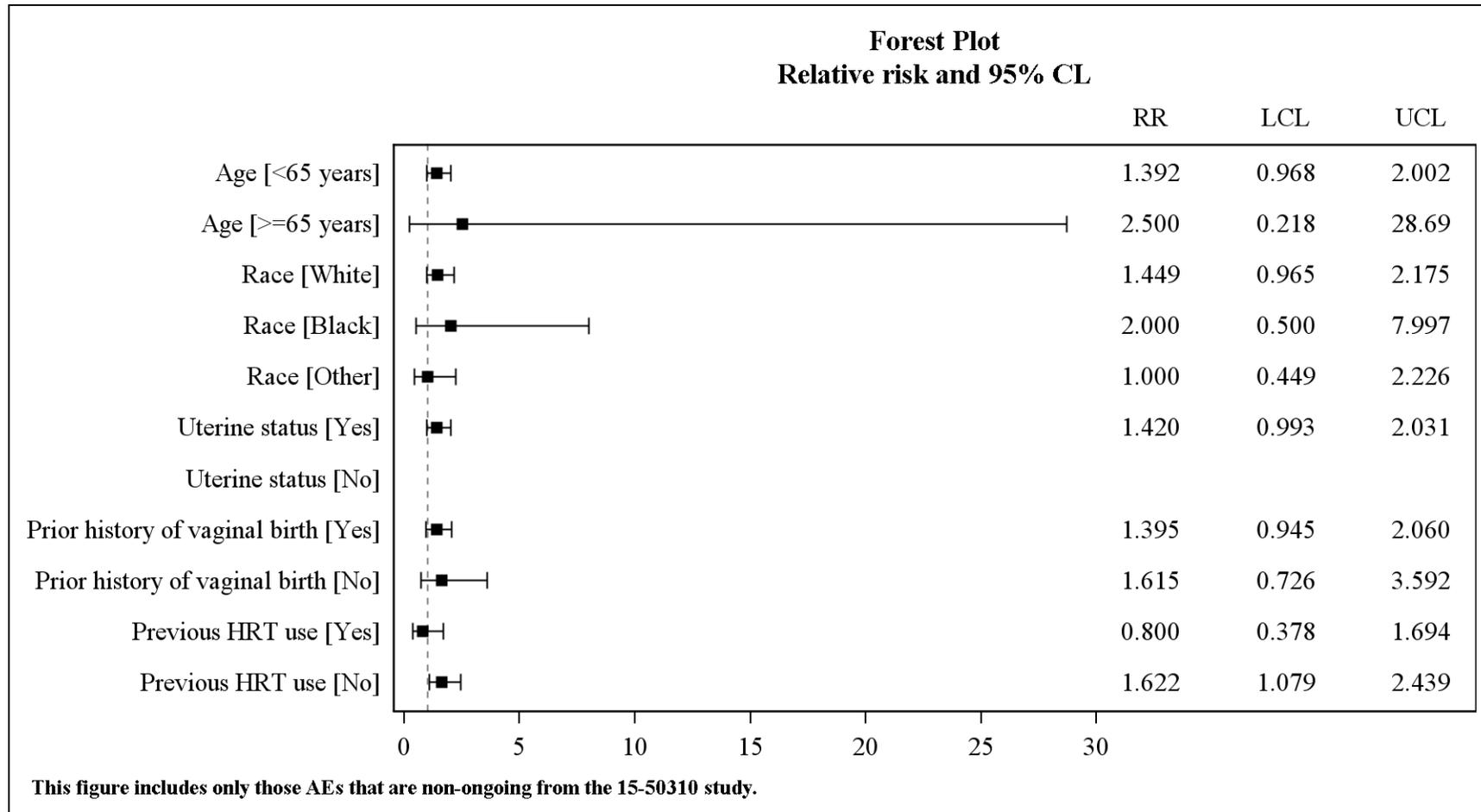


Abbildung 4-41: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50310x

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis; CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-72: Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50312

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen* mit UE ² (%)
Altersgruppen			
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	248	178 (71,8)
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	53	42 (79,2)
Ethnie			
Weißer	Ospemifen 60 mg	278	200 (71,9)
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg	11	9 (81,8)
Andere	Ospemifen 60 mg	12	11 (91,7)
Intakter Uterus			
Ja	Ospemifen 60 mg		
Nein	Ospemifen 60 mg	301	220 (73,1)
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten			
Ja	Ospemifen 60 mg	232	171 (73,7)
Nein	Ospemifen 60 mg	69	49 (71,0)
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats			
Ja	Ospemifen 60 mg	69	55 (79,7)
Nein	Ospemifen 60 mg	232	165 (71,1)
UE: Unerwünschtes Ereignis; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population 1. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation 2. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE). * UE, die bereits bei den Patientinnen in der Vorläuferstudie 15-50310 auftraten, wurden in der Studie 15-50312 nicht wiederholt gezählt. Quelle: (Shionogi 2016b)			

Tabelle 4-73: Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	381	235 (61,7 %)	1,41 [1,05; 1,90]	1,16 [1,02; 1,31]	0,08 [0,01; 0,15]	0,0238
	Placebo + BSC	379	202 (53,3 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	82	55 (67,1 %)	3,19 [1,59; 6,44]	1,72 [1,25; 2,37]	0,28 [0,13; 0,43]	
	Placebo + BSC	77	30 (39,0 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	409	258 (63,1 %)	1,64 [1,23; 2,20]	1,24 [1,09; 1,40]	0,12 [0,05; 0,19]	0,4977
	Placebo + BSC	396	202 (51,0 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	28	19 (67,9 %)	2,24 [0,71; 7,21]	1,40 [0,91; 2,14]	0,19 [-0,05; 0,43]	
	Placebo + BSC	35	17 (48,6 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	26	13 (50,0 %)	0,92 [0,27; 3,17]	0,96 [0,56; 1,65]	-0,02 [-0,29; 0,25]	
	Placebo + BSC	25	13 (52,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	242	144 (59,5 %)	1,56 [1,07; 2,26]	1,23 [1,04; 1,45]	0,11 [0,02; 0,20]	0,7371
	Placebo + BSC	245	119 (48,6 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	221	146 (66,1 %)	1,70 [1,13; 2,56]	1,24 [1,06; 1,45]	0,13 [0,04; 0,22]	
	Placebo + BSC	210	112 (53,3 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	330	205 (62,1 %)	1,61 [1,17; 2,22]	1,23 [1,07; 1,41]	0,12 [0,04; 0,19]	0,9567
	Placebo + BSC	329	166 (50,5 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	133	85 (63,9 %)	1,64 [0,97; 2,77]	1,23 [1,00; 1,52]	0,12 [0,00; 0,24]	
	Placebo + BSC	127	66 (52,0 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	232	159 (68,5 %)	1,83 [1,22; 2,76]	1,26 [1,08; 1,47]	0,14 [0,05; 0,23]	0,3451
	Placebo + BSC	210	114 (54,3 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	231	131 (56,7 %)	1,42 [0,97; 2,07]	1,18 [1,00; 1,40]	0,09 [-0,00; 0,18]	
	Placebo + BSC	246	118 (48,0 %)				
<p>BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.</p> <p>2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation</p> <p>3. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE).</p> <p>4. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016b)</p>							

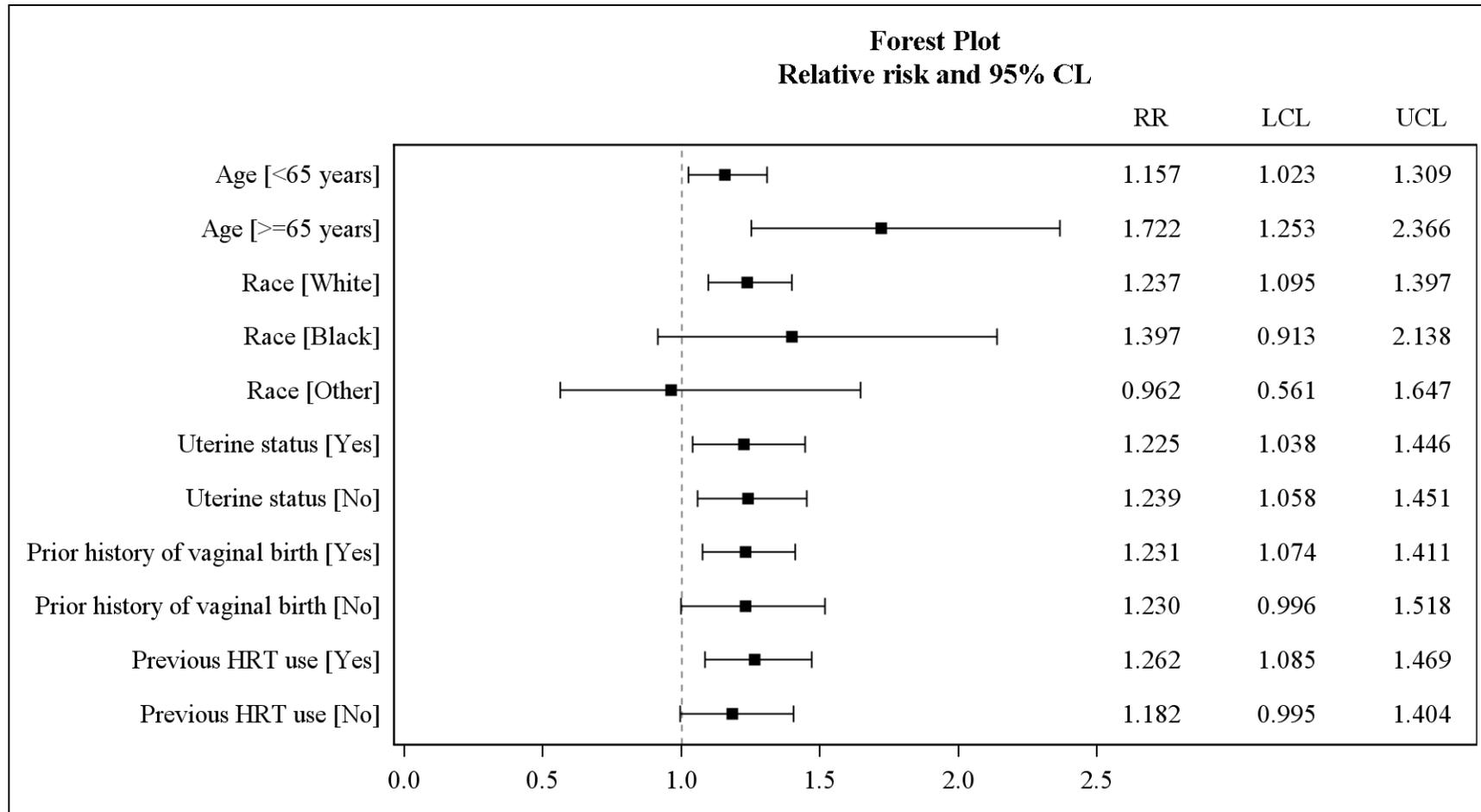


Abbildung 4-42: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50821

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-74: Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50718

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen mit UE ² (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁴
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	241	197 (81,7 %)	1,44 [0,59; 3,30]	1,08 [0,90; 1,30]	0,06 [-0,08; 0,20]	0,3799
	Placebo + BSC	41	31 (75,6 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	122	110 (90,2 %)	2,70 [0,65; 9,52]	1,17 [0,92; 1,47]	0,13 [-0,05; 0,31]	
	Placebo + BSC	22	17 (77,3 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	361	307 (85,0 %)	1,78 [0,86; 3,50]	1,12 [0,97; 1,29]	0,09 [-0,02; 0,20]	-
	Placebo + BSC	63	48 (76,2 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	1	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	0 (0,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	1	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	0 (0,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	363	307 (84,6 %)	1,71 [0,83; 3,37]	1,11 [0,96; 1,28]	0,08 [-0,03; 0,20]	-
	Placebo + BSC	63	48 (76,2 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	0	-	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	-				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen mit UE ² (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁴
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	312	263 (84,3 %)	1,19 [0,50; 2,61]	1,03 [0,90; 1,18]	0,02 [-0,09; 0,13]	0,0121
	Placebo + BSC	55	45 (81,8 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	51	44 (86,3 %)	10,48 [1,54; 78,48]	2,30 [0,93; 5,67]	0,49 [0,14; 0,84]	
	Placebo + BSC	8	3 (37,5 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	210	177 (84,3 %)	2,01 [0,75; 4,98]	1,16 [0,93; 1,44]	0,12 [-0,04; 0,28]	0,5974
	Placebo + BSC	33	24 (72,7 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	153	130 (85,0 %)	1,41 [0,42; 4,08]	1,06 [0,88; 1,29]	0,05 [-0,104; 0,204]	
	Placebo + BSC	30	24 (80,0 %)				
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50718 (nach Woche 12) nach dem individuellen Bedarf angewendet. 2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 3. Dargestellt sind die Rohwerte. 4. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE). 5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt. Quelle: (Shionogi 2016b)							

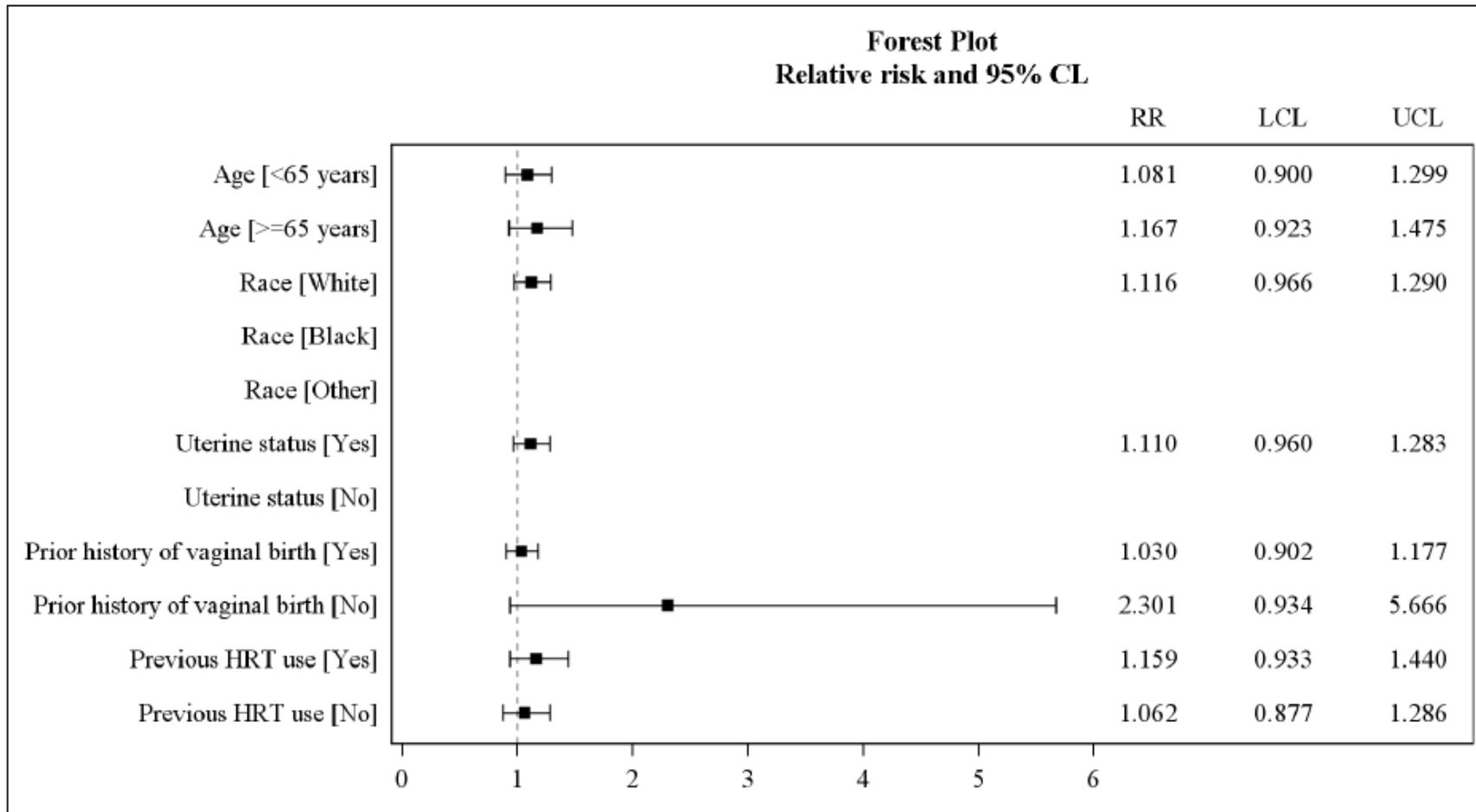


Abbildung 4-43: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE) in Studie 15-50718

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-75: Unerwünschtes Ereignis (UE) in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	612	375 (61,3 %)	1,43 [1,13; 1,81]	1,17 [1,06; 1,29]	0,09 [0,032; 0,143]	0,2519
	Placebo + BSC	603	317 (52,6 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	127	79 (62,2 %)	1,98 [1,15; 3,38]	1,37 [1,08; 1,74]	0,17 [0,045; 0,290]	
	Placebo + BSC	121	55 (45,5 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	658	403 (61,2 %)	1,48 [1,18; 1,85]	1,18 [1,08; 1,30]	0,10 [0,041; 0,149]	0,3670
	Placebo + BSC	638	330 (51,7 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	46	32 (69,6 %)	2,58 [1,03; 6,56]	1,48 [1,04; 2,11]	0,23 [0,033; 0,419]	
	Placebo + BSC	49	23 (46,9 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	35	19 (54,3 %)	1,13 [0,40; 3,14]	1,06 [0,68; 1,64]	0,03 [-0,201; 0,260]	
	Placebo + BSC	37	19 (51,4 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	370	216 (58,4 %)	1,35 [1,00; 1,83]	1,15 [1,00; 1,31]	0,07 [0,003; 0,146]	0,2799
	Placebo + BSC	367	187 (51,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	369	238 (64,5 %)	1,70 [1,25; 2,31]	1,25 [1,10; 1,42]	0,13 [0,057; 0,199]	
	Placebo + BSC	356	184 (51,7 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	524	317 (60,5 %)	1,57 [1,22; 2,02]	1,22 [1,10; 1,37]	0,11 [0,051; 0,171]	0,5652
	Placebo + BSC	514	254 (49,4 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	215	137 (63,7 %)	1,37 [0,91; 2,06]	1,13 [0,97; 1,33]	0,08 [-0,018; 0,168]	
	Placebo + BSC	210	118 (56,2 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	286	191 (66,8 %)	1,59 [1,11; 2,29]	1,20 [1,05; 1,37]	0,11 [0,029; 0,192]	0,6569
	Placebo + BSC	260	145 (55,8 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	453	263 (58,1 %)	1,45 [1,10; 1,89]	1,19 [1,05; 1,34]	0,09 [0,027; 0,156]	
	Placebo + BSC	464	227 (48,9 %)				
<p>BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.</p> <p>2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</p> <p>3. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE).</p> <p>4. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016b)</p>							

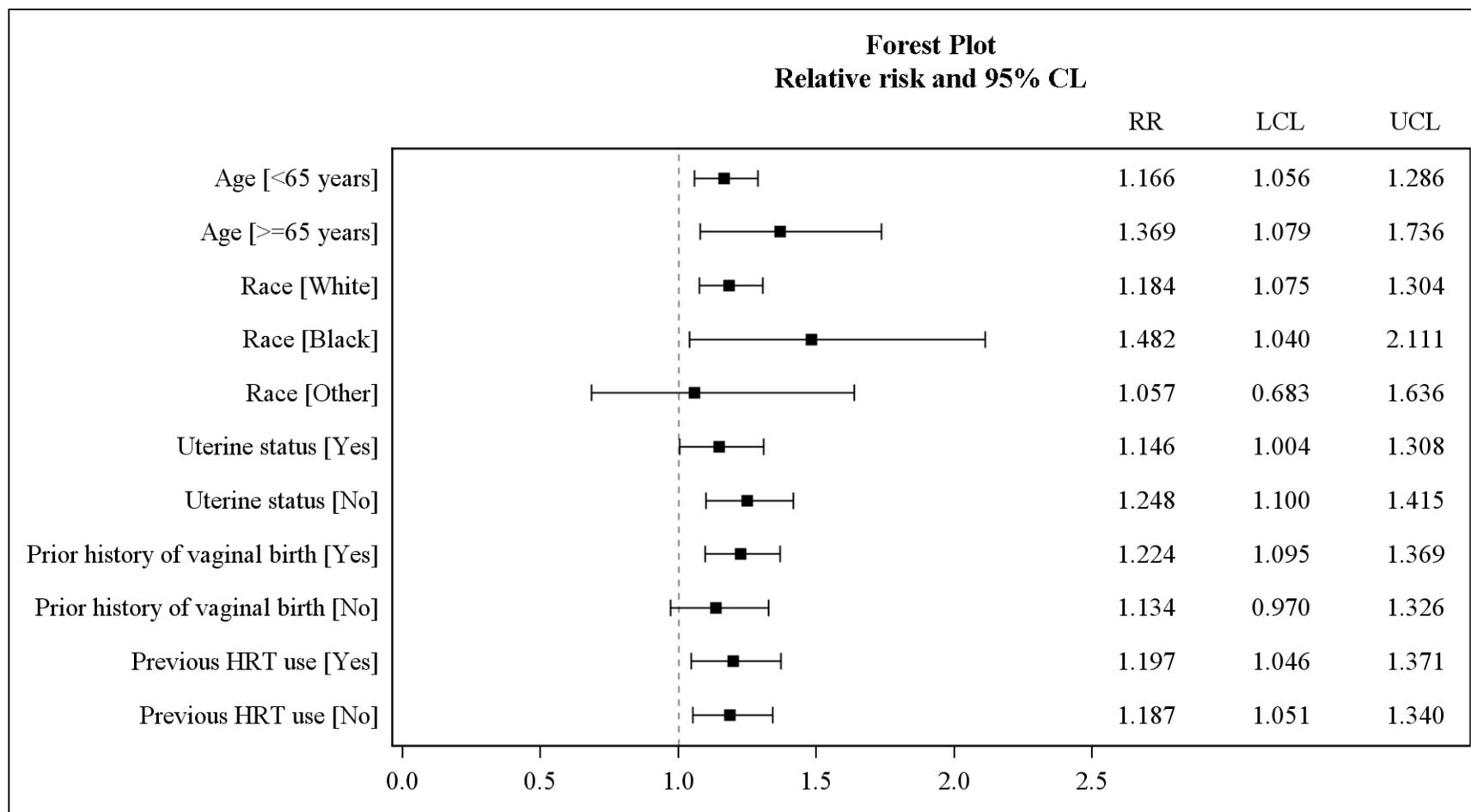


Abbildung 4-44: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE) in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

In der Studie 15-50310 ergab sich für den Endpunkt UE ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe intakter Uterus. In der Studie 15-50310x ergab sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie. In der Studie 15-50821 ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen. In der Studie 15-50718 ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten. Für die Studie 15-50312 konnten keine Interaktion p-Werte ermittelt werden, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal intakter Uterus traten in Studie 15-50310 UE minimal häufiger im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (intakter Uterus (ja): RR 1,01; 95 %-KI [0,81; 1,26]; intakter Uterus (nein): RR 1,26; 95 %-KI [1,02; 1,55]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber der Effekt ist nur für die Subgruppe intakter Uterus (nein) statistisch signifikant.

In Bezug auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie traten in Studie 15-50310x bei Patientinnen, die zuvor eine Hormontherapie erhielten, UE seltener im Ospemifen-Arm als im Placebo-Arm auf (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 0,80; 95 %-KI [0,38; 1,69]). Bei Patientinnen, die zuvor keine Hormontherapie erhielten, traten hingegen UE minimal häufiger im Ospemifen-Arm als im Placebo-Arm auf (zuvor erfolgte Hormontherapie (nein): RR 1,62; 95 %-KI [1,08; 2,44]). Die Effektschätzer zeigen allerdings nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (nein) statistische Signifikanzen. Da das signifikante Ergebnis mit dem Gesamteffekt bezüglich UE gleichgerichtet ist, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen traten in Studie 15-50821 UE minimal häufiger im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (Altersgruppe (< 65 Jahre): RR 1,16; 95 %-KI [1,02; 1,31]; Altersgruppe (≥ 65 Jahre): RR 1,72; 95 %-KI [1,25; 2,37]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und statistisch signifikant.

Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Vorgeschichte mit vaginalen Geburten traten in Studie 15-50718 UE minimal häufiger im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja): RR 1,03; 95 %-KI [0,90; 1,18]; Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (nein): RR 2,30; 95 %-KI [0,93; 5,67]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50718, 15-50821 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (vgl. Tabelle 4-40). Ein Effektmodifikator kann daher nicht identifiziert werden.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen – RCT – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Tabelle 4-76: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50310

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit SUE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	231	0 (0,0 %)**	0,00 [0,00; 1,66]	0,14** [0,01; 2,67]	-0,01 [-0,03; 0,00]	-
	Placebo + BSC	224	3 (1,3 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	45	0 (0,0 %)**	0,00 [0,00; 18,58]	0,33** [0,01; 7,80]	-0,02 [-0,07; 0,02]	
	Placebo + BSC	44	1 (2,3 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	249	0 (0,0 %)**	0,00 [0,00; 1,08]	0,11** [0,01; 2,00]	-0,02 [-0,03; 0,00]	-
	Placebo + BSC	242	4 (1,7 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	18	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	14	0 (0,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	9	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	12	0 (0,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	128	0 (0,0 %)**	0,00 [0,00; 1,62]	0,14** [0,01; 2,61]	-0,02 [-0,05; 0,00]	-
	Placebo + BSC	122	3 (2,5 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit SUE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	148	0 (0,0 %) **	0,00 [0,00; 18,74]	0,33 ** [0,01; 8,01]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
	Placebo + BSC	146	1 (0,7 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	194	0 (0,0 %) **	0,00 [0,00; 3,31]	0,19 ** [0,01; 3,95]	-0,01 [-0,03; 0,00]	-
	Placebo + BSC	185	2 (1,1 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	82	0 (0,0 %) **	0,00 [0,00; 3,51]	0,20 ** [0,01; 4,15]	-0,02 [-0,06; 0,01]	
	Placebo + BSC	83	2 (2,4 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	54	0 (0,0 %) **	0,00 [0,00; 17,59]	0,31 [0,01; 7,42]	-0,02 [-0,06; 0,02]	-
	Placebo + BSC	50	1 (2,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	222	0 (0,0 %) **	0,00 [0,00; 1,68]	0,14 [0,01; 2,70]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
	Placebo + BSC	218	3 (1,4 %)				
<p>BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50310 nach dem individuellen Bedarf angewendet. 2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 3. Dargestellt sind die Rohwerte. 4. SUE ist definiert als Treatment Emergent Serious Adverse Event (TESAE). 5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt. ** Es wurde eine 0,5 Korrektur verwendet, um die Effektschätzer berechnen zu können. Quelle: (Shionogi 2016b)</p>							

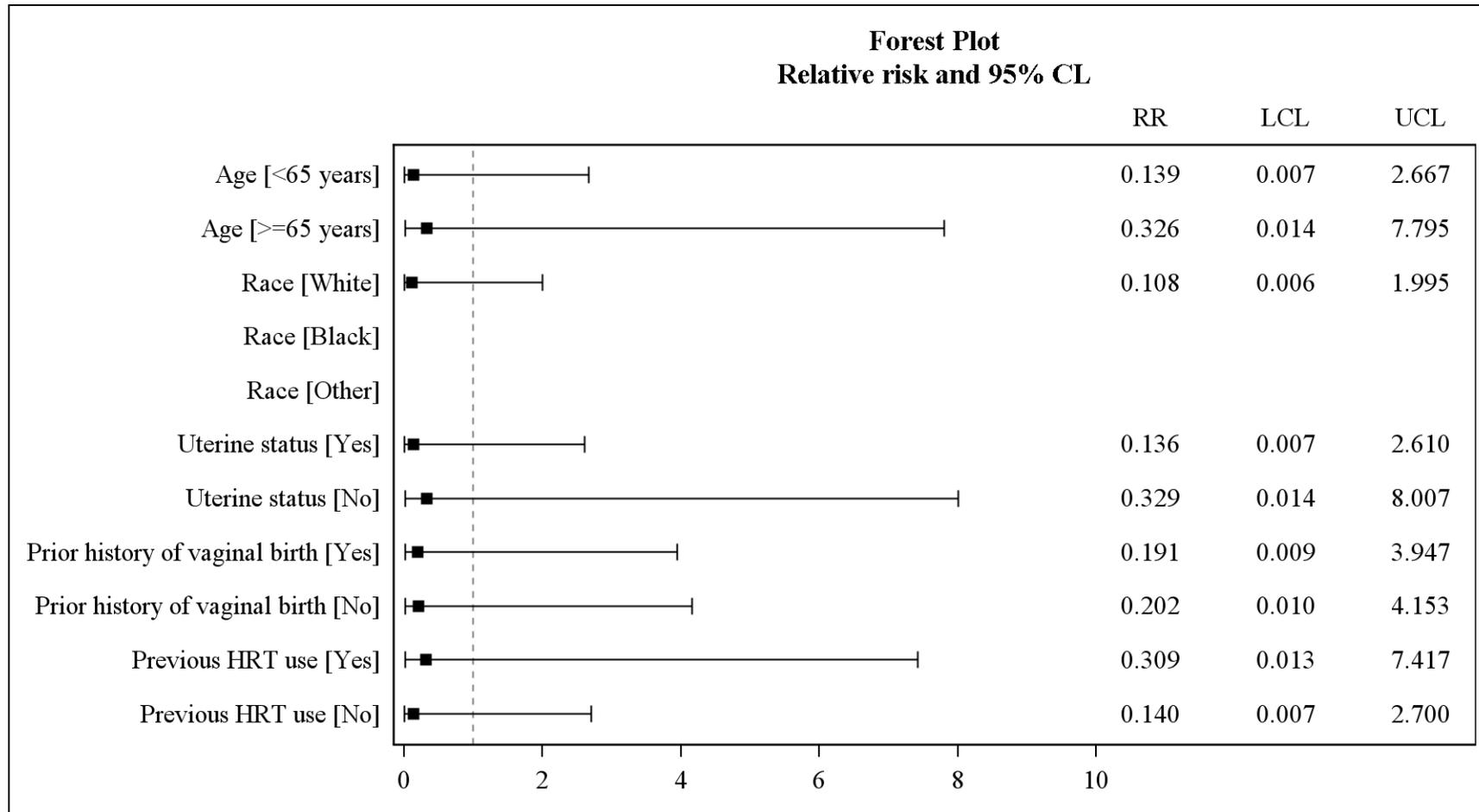


Abbildung 4-45: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50310

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-77: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50310x

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen* mit SUE ² (%)	Ospemifen vs. Placebo			Interaktion p-Wert ⁴
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	58	5 (8,6 %)	4,43	4,14	0,07	-
	Placebo	48	1 (2,1 %)	[0,47; 214,09]	[0,50; 34,22]	[-0,02; 0,15]	
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	11	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo	1	0 (0,0 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg	61	4 (6,6 %)	2,95	2,82	0,04	0,6460
	Placebo	43	1 (2,3 %)	[0,28; 148,55]	[0,33; 24,36]	[-0,03; 0,12]	
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg	4	1 (25,0 %)	Inf.	1,80**	0,25	
	Placebo	2	0 (0,0 %)**	[0,03; Inf.]	[0,10; 31,52]	[-0,17; 0,67]	
Andere	Ospemifen 60 mg	4	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo	4	0 (0,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg	69	5 (7,2 %)	3,75	3,55	0,05	-
	Placebo	49	1 (2,0 %)	[0,40; 180,99]	[0,43; 29,45]	[-0,02; 0,13]	
Nein	Ospemifen 60 mg	-	-	-	-	-	
	Placebo	-	-				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen* mit SUE ² (%)	Ospemifen vs. Placebo			Interaktion p-Wert ⁴
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg	43	4 (9,3 %)	3,38	3,16	0,06	0,6761
	Placebo	34	1 (2,9 %)	[0,31; 171,64]	[0,37; 27,01]	[-0,04; 0,17]	
Nein	Ospemifen 60 mg	26	1 (3,8 %)	Inf.	1,78**	0,04	
	Placebo	15	0 (0,0 %)**	[0,03; Inf.]	[0,08; 41,09]	[-0,04; 0,11]	
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg	14	0 (0,0 %)	-	-	-	-
	Placebo	8	0 (0,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg	55	5 (9,1 %)	4,00	3,73	0,07	
	Placebo	41	1 (2,4 %)	[0,42; 193,83]	[0,45; 30,70]	[-0,02; 0,16]	
Inf.: Infinite; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis 1. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 2. SUE ist definiert als Treatment Emergent Serious Adverse Event (TESAE). 3. Dargestellt sind die Rohwerte. 4. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt. * SUE, die bereits bei den Patientinnen in der Vorläuferstudie 15-50310 auftraten, wurden in der Studie 15-50310x nicht wiederholt gezählt. ** Es wurde eine 0,5 Korrektur verwendet, um die Effektschätzer berechnen zu können. Quelle: (Shionogi 2016b)							

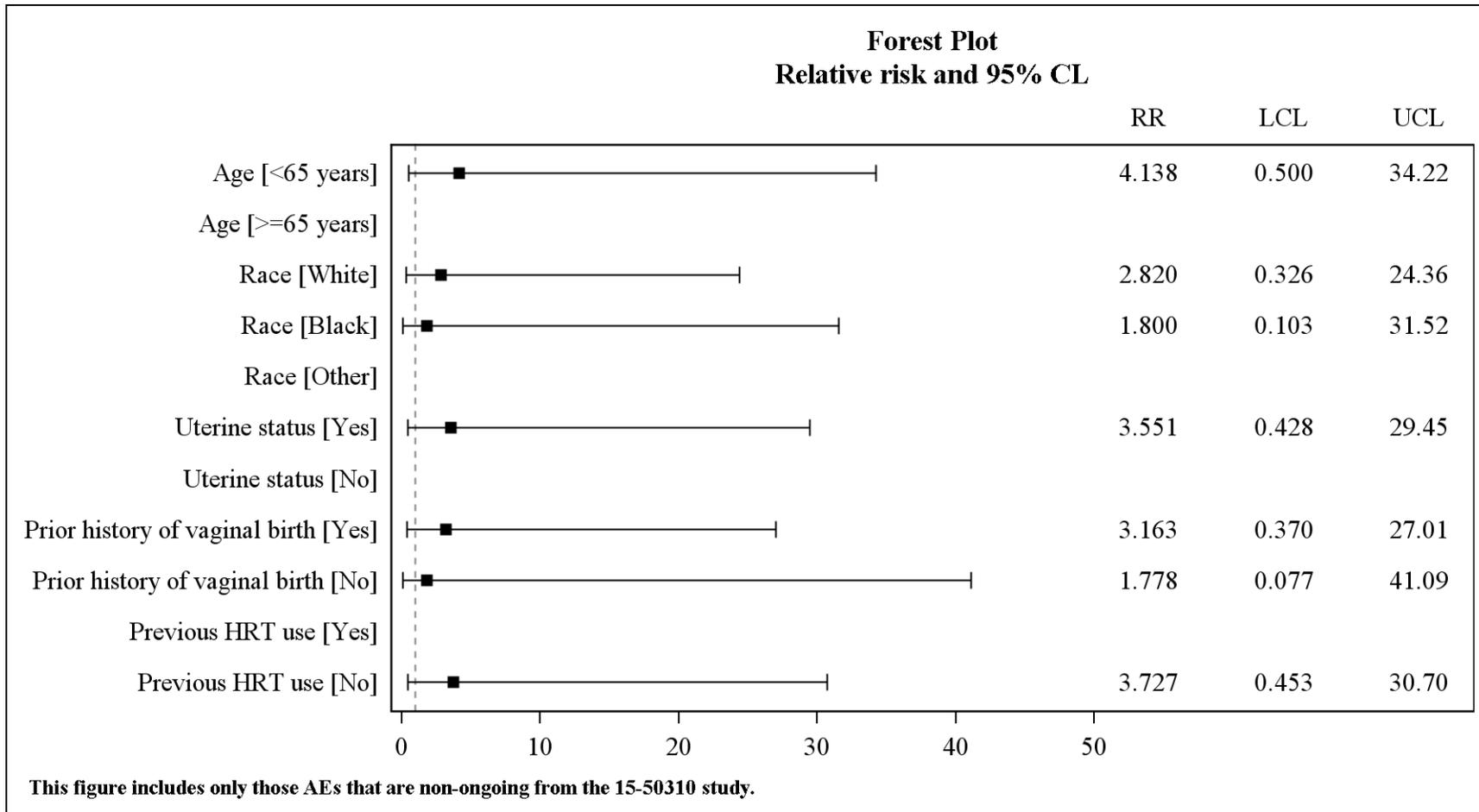


Abbildung 4-46: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50310x

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis; CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-78: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50312

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen* mit SUE ² (%)
Altersgruppen			
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	248	11 (4,4 %)
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	53	2 (3,8 %)
Ethnie			
Weißer	Ospemifen 60 mg	278	12 (4,3 %)
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg	11	0 (0,0 %)
Andere	Ospemifen 60 mg	12	1 (8,3 %)
Intakter Uterus			
Ja	Ospemifen 60 mg	-	-
Nein	Ospemifen 60 mg	301	13 (4,3 %)
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten			
Ja	Ospemifen 60 mg	232	12 (5,2 %)
Nein	Ospemifen 60 mg	69	1 (1,4 %)
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats			
Ja	Ospemifen 60 mg	69	3 (4,3 %)
Nein	Ospemifen 60 mg	232	10 (4,3 %)
ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			
1. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.			
2. SUE ist definiert als Treatment Emergent Serious Adverse Event (TESAE).			
* SUE, die bereits bei den Patientinnen in der Vorläuferstudie 15-50310 auftraten, wurden in der Studie 15-50312 nicht wiederholt gezählt.			
Quelle: (Shionogi 2016b)			

Tabelle 4-79: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit SUE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	381	5 (1,3 %)	0,99 [0,23; 4,36]	0,99 [0,29; 3,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,5778
	Placebo + BSC	379	5 (1,3 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	82	1 (1,2 %)	0,46 [0,01; 9,11]	0,47 [0,04; 5,07]	-0,01 [-0,06; 0,03]	
	Placebo + BSC	77	2 (2,6 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	409	5 (1,2 %)	0,69 [0,17; 2,54]	0,69 [0,22; 2,16]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2030
	Placebo + BSC	396	7 (1,8 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	28	1 (3,6 %)	Inf. [0,07; Inf.]	3,72** [0,16; 88,05]	0,04 [-0,03; 0,10]	
	Placebo + BSC	35	0 (0,0 %)**				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	26	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	25	0 (0,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	242	2 (0,8 %)	1,01 [0,07; 14,07]	1,01 [0,14; 7,13]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,8090
	Placebo + BSC	245	2 (0,8 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	221	4 (1,8 %)	0,76 [0,15; 3,57]	0,76 [0,21; 2,79]	-0,01 [-0,03; 0,02]	
	Placebo + BSC	210	5 (2,4 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit SUE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	330	4 (1,2 %)	0,66 [0,14; 2,82]	0,66 [0,19; 2,33]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4327
	Placebo + BSC	329	6 (1,8 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	133	2 (1,5 %)	1,92 [0,10; 114,38]	1,91 [0,18; 20,80]	0,01 [-0,02; 0,03]	
	Placebo + BSC	127	1 (0,8 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	232	3 (1,3 %)	0,67 [0,10; 4,04]	0,68 [0,15; 3,00]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,6840
	Placebo + BSC	210	4 (1,9 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	231	3 (1,3 %)	1,07 [0,14; 8,04]	1,06 [0,22; 5,22]	0,00 [-0,02; 0,02]	
	Placebo + BSC	246	3 (1,2 %)				
<p>BSC: Best Supportive Care; Inf.: Infinite; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.</p> <p>2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</p> <p>3. SUE ist definiert als Treatment Emergent Serious Adverse Event (TESAE).</p> <p>4. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.</p> <p>** Es wurde eine 0,5 Korrektur verwendet, um die Effektschätzer berechnen zu können.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016b)</p>							

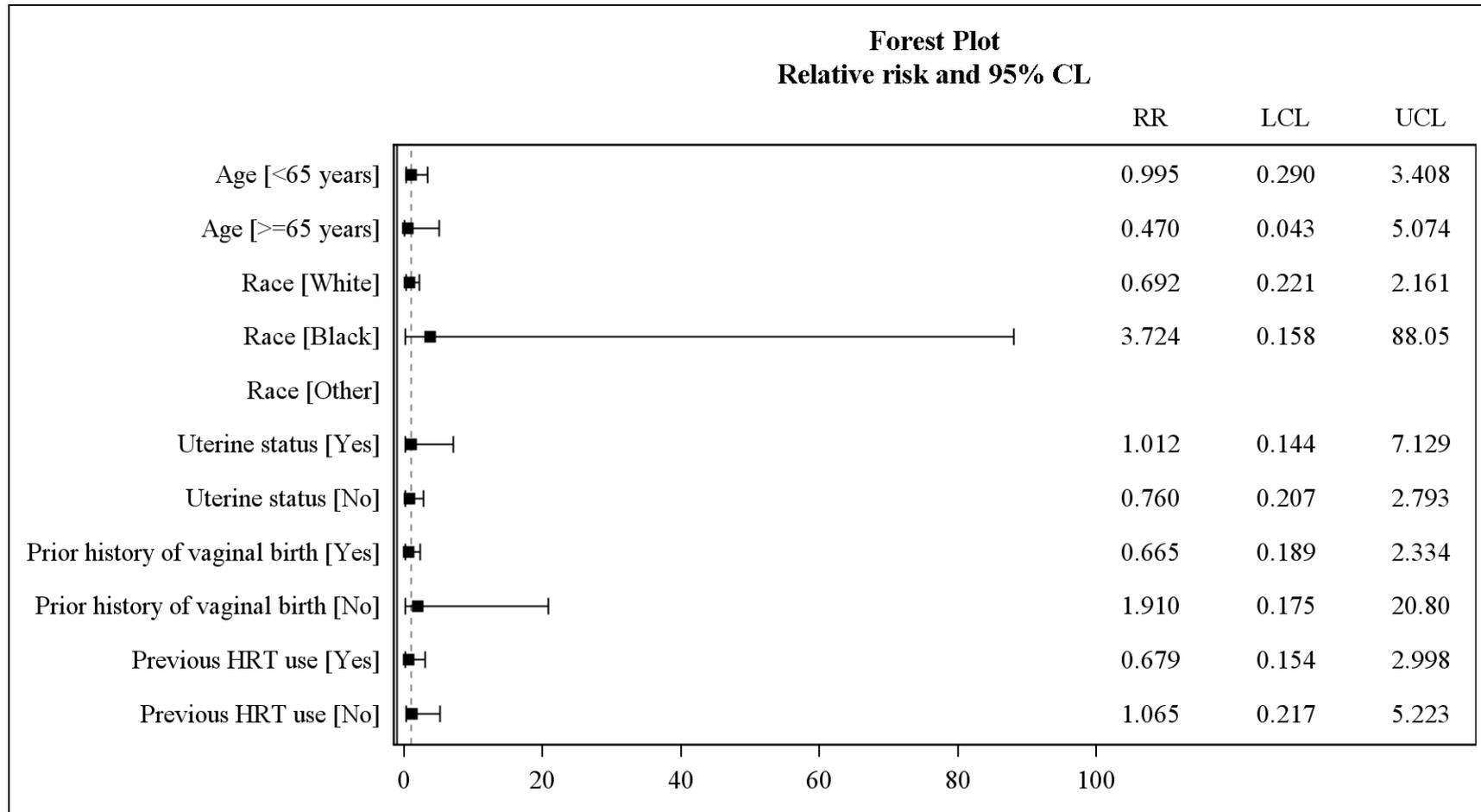


Abbildung 4-47: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50821

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-80: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50718

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen mit SUE ² (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁴
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	241	12 (5,0 %)	2,10 [0,29; 91,81]	2,04 [0,27; 15,28]	0,03 [-0,03; 0,08]	0,1256
	Placebo + BSC	41	1 (2,4 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	122	6 (4,9 %)	0,33 [0,06; 2,22]	0,36 [0,10; 1,34]	-0,09 [-0,24; 0,06]	
	Placebo + BSC	22	3 (13,6 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	361	18 (5,0 %)	0,77 [0,24; 3,26]	0,79 [0,27; 2,24]	-0,01 [-0,08; 0,05]	-
	Placebo + BSC	63	4 (6,3 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	1	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	0 (0,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	1	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	0 (0,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	363	18 (5,0 %)	0,77 [0,24; 3,24]	0,78 [0,27; 2,23]	-0,01 [-0,08; 0,05]	-
	Placebo + BSC	63	4 (6,5 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	0	-	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	-				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen mit SUE ² (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁴
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	312	14 (4,5 %)	0,60 [0,18; 2,60]	0,62 [0,21; 1,81]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,3055
	Placebo + BSC	54	4 (7,4 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	51	4 (7,8 %)	Inf. [0,13; Inf.]	1,56** [0,09; 26,52]	0,08 [0,01; 0,15]	
	Placebo + BSC	8	0 (0,0 %)**				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	210	12 (5,7 %)	Inf. [0,56; Inf.]	4,03** [0,24; 66,47]	0,06 [0,03; 0,09]	0,0222
	Placebo + BSC	33	0 (0,0 %)**				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	153	6 (3,9 %)	0,27 [0,06; 1,38]	0,29 [0,09; 0,98]	-0,09 [-0,22; 0,03]	
	Placebo + BSC	30	4 (13,3 %)				
<p>Inf.: Infinite; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50718 (nach Woche 12) nach dem individuellen Bedarf angewendet.</p> <p>2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</p> <p>3. SUE ist definiert als Treatment Emergent Serious Adverse Event (TESAE).</p> <p>4. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.</p> <p>** Es wurde eine 0,5 Korrektur verwendet, um die Effektschätzer berechnen zu können.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016b)</p>							

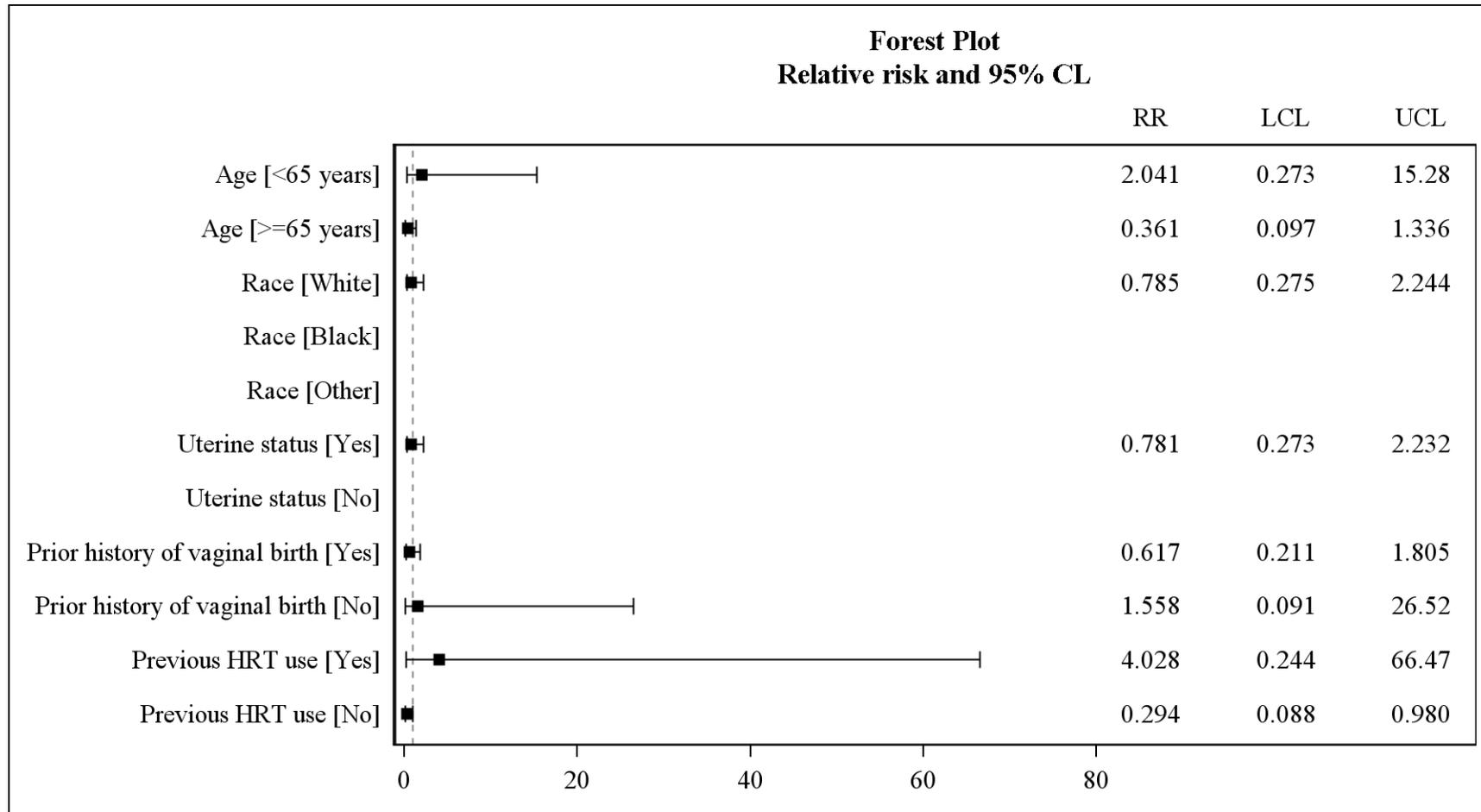


Abbildung 4-48: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in Studie 15-50718

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-81: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit SUE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	612	5 (0,8 %)	0,61 [0,16; 2,14]	0,62 [0,20; 1,87]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,5991
	Placebo + BSC	603	8 (1,3 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	127	1 (0,8 %)	0,31 [0,01; 3,97]	0,32 [0,03; 3,01]	-0,02 [-0,05; 0,02]	
	Placebo + BSC	121	3 (2,5 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	658	5 (0,8 %)	0,44 [0,12; 1,37]	0,44 [0,15; 1,26]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1430
	Placebo + BSC	638	11 (1,7 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	46	1 (2,2 %)	Inf. [0,06; Inf.]	3,19** [0,13; 76,42]	0,02 [-0,02; 0,06]	
	Placebo + BSC	49	0 (0,0 %)**				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	35	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	37	0 (0,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	370	2 (0,5 %)	0,39 [0,04; 2,42]	0,40 [0,08; 2,03]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,6465
	Placebo + BSC	367	5 (1,4 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	369	4 (1,1 %)	0,64 [0,13; 2,72]	0,64 [0,18; 2,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
	Placebo + BSC	356	6 (1,7 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit SUE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	524	4 (0,8 %)	0,49 [0,11; 1,83]	0,49 [0,15; 1,62]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,7953
	Placebo + BSC	514	8 (1,6 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	215	2 (0,9 %)	0,65 [0,05; 5,72]	0,65 [0,11; 3,86]	0,00 [-0,03; 0,02]	
	Placebo + BSC	210	3 (1,4 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	286	3 (1,0 %)	0,54 [0,08; 2,81]	0,55 [0,13; 2,26]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,9528
	Placebo + BSC	260	5 (1,9 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	453	3 (0,7 %)	0,51 [0,08; 2,40]	0,51 [0,13; 2,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
	Placebo + BSC	464	6 (1,3 %)				
BSC: Best Supportive Care; Inf.: Infinite; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet. 2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 3. SUE ist definiert als Treatment Emergent Serious Adverse Event (TESAE). 4. Dargestellt sind die Rohwerte. 5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt. ** Es wurde eine 0,5 Korrektur verwendet, um die Effektschätzer berechnen zu können. Quelle: (Shionogi 2016b)							

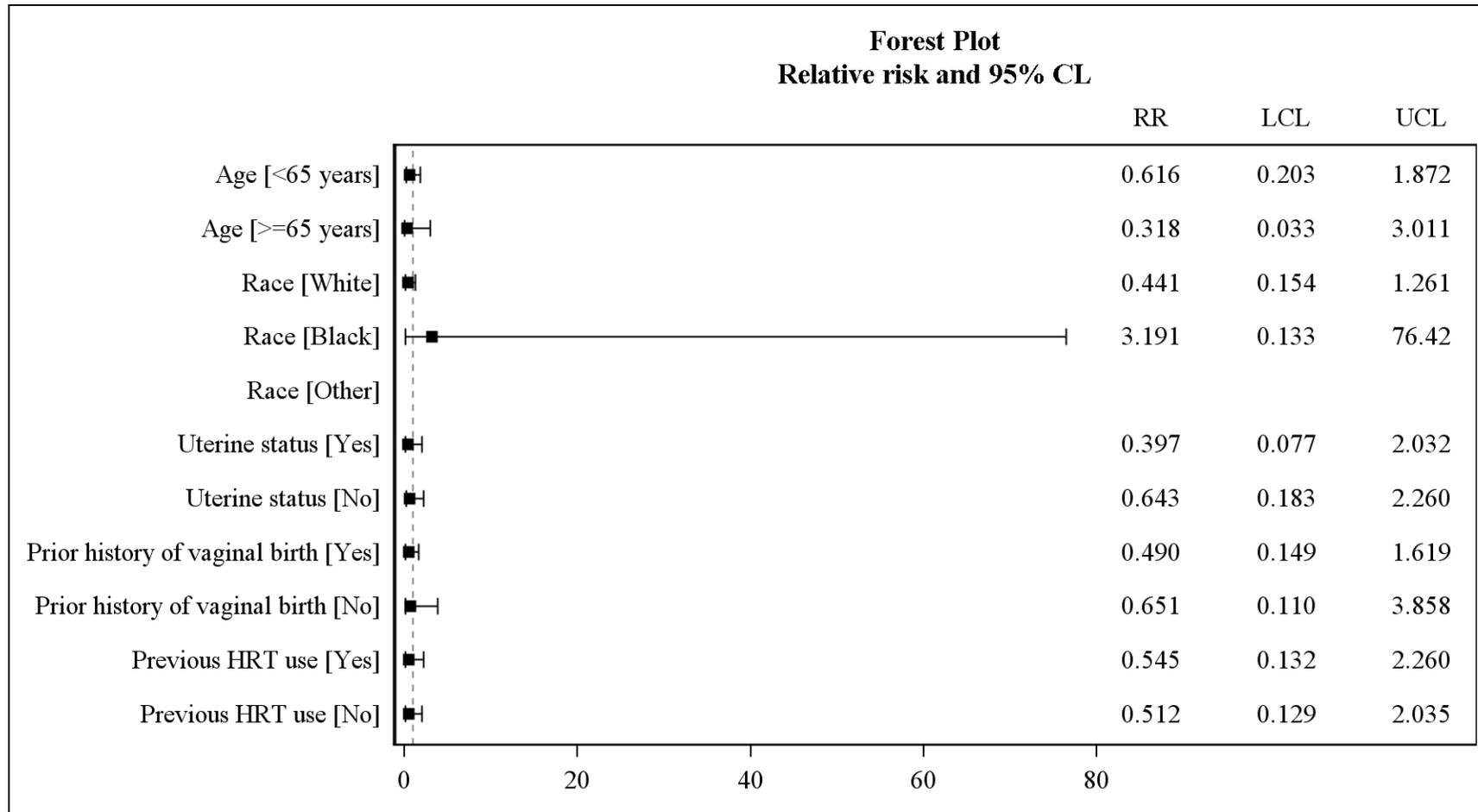


Abbildung 4-49: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

In der Studie 15-50718 ergab sich für den Endpunkt SUE ein Hinweis (p -Wert $< 0,2$) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen und ein Beleg (p -Wert $< 0,05$) für eine Interaktion der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie. In den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ergab sich ein Hinweis (p -Wert $< 0,2$) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Ethnie. Für die Studie 15-50312 konnten keine Interaktion p -Werte ermittelt werden, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen traten in Studie 15-50718 bei Patientinnen der Altersgruppe < 65 Jahre SUE minimal häufiger im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (Altersgruppe (< 65 Jahre): RR 2,04; 95 %-KI [0,27; 15,28]). Bei Patientinnen der Altersgruppe ≥ 65 Jahre traten hingegen UE seltener im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (Altersgruppe (≥ 65 Jahre): RR 0,36; 95 %-KI [0,10; 1,34]). Die Effektschätzer sind jedoch in allen Subgruppen statistisch nicht signifikant. Da das signifikante Ergebnis mit dem Gesamteffekt bezüglich UE gleichgerichtet ist, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg durch das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen abgeleitet werden.

In Bezug auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie traten in Studie 15-50718 bei Patientinnen, die zuvor eine Hormontherapie erhielten, SUE minimal häufiger im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 4,03; 95 %-KI [0,24; 66,47]). Bei Patientinnen, die zuvor keine Hormontherapie erhielten, traten hingegen SUE seltener im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (zuvor erfolgte Hormontherapie (nein): RR 0,29; 95 %-KI [0,09; 0,98]). Die Effektschätzer sind jedoch nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (nein) statistisch signifikant.

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Ethnie traten in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 bei Patientinnen der Ethnie Weiße SUE seltener im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (Ethnie (Weiße): RR 0,44; 95 %-KI [0,15; 1,26]). Bei Patientinnen der Ethnie Schwarze / Afroamerikaner traten hingegen SUE minimal häufiger im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (Ethnie (Schwarze / Afroamerikaner): RR 3,19; 95 %-KI [0,13; 76,42]). Die Effektschätzer zeigen allerdings keine statistischen Signifikanzen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50718, 15-50821 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (vgl. Tabelle 4-41). Ein Effektmodifikator kann daher nicht identifiziert werden.

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen – RCT – Therapieabbruch wegen UE

Tabelle 4-82: Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50310

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit Therapieabbruch wegen UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	231	13 (5,6 %)	1,15 [0,47; 2,91]	1,15 [0,52; 2,50]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,1377
	Placebo + BSC	224	11 (4,9 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	45	0 (0,0 %)**	0,00 [0,00; 3,38]	0,20** [0,01; 3,96]	-0,05 [-0,11; 0,02]	
	Placebo + BSC	44	2 (4,5 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	249	10 (4,0 %)	0,88 [0,33; 2,33]	0,88 [0,38; 2,04]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,7741
	Placebo + BSC	242	11 (4,5 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	18	3 (16,7 %)	1,20 [0,12; 16,47]	1,17 [0,22; 6,06]	0,02 [-0,23; 0,28]	
	Placebo + BSC	14	2 (14,3 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	9	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	12	0 (0,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	128	2 (1,6 %)	0,31 [0,03; 1,77]	0,32 [0,07; 1,54]	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,0757
	Placebo + BSC	122	6 (4,9 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit Therapieabbruch wegen UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	148	11 (7,4 %)	1,59 [0,54; 4,99]	1,55 [0,62; 3,89]	0,03 [-0,03; 0,08]	
	Placebo + BSC	146	7 (4,8 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	194	9 (4,6 %)	1,08 [0,36; 3,28]	1,07 [0,42; 2,72]	0,00 [-0,04; 0,05]	0,7268
	Placebo + BSC	185	8 (4,3 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	82	4 (4,9 %)	0,80 [0,15; 3,88]	0,81 [0,23; 2,91]	-0,01 [-0,08; 0,06]	
	Placebo + BSC	83	5 (6,0 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	54	5 (9,3 %)	1,60 [0,29; 10,82]	1,54 [0,39; 6,13]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,4201
	Placebo + BSC	50	3 (6,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	222	8 (3,6 %)	0,78 [0,26; 2,24]	0,79 [0,32; 1,95]	-0,01 [-0,05; 0,03]	
	Placebo + BSC	218	10 (4,6 %)				

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50310 nach dem individuellen Bedarf angewendet.
2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.
3. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE).
4. Dargestellt sind die Rohwerte.
5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.

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

Quelle: (Shionogi 2016b)

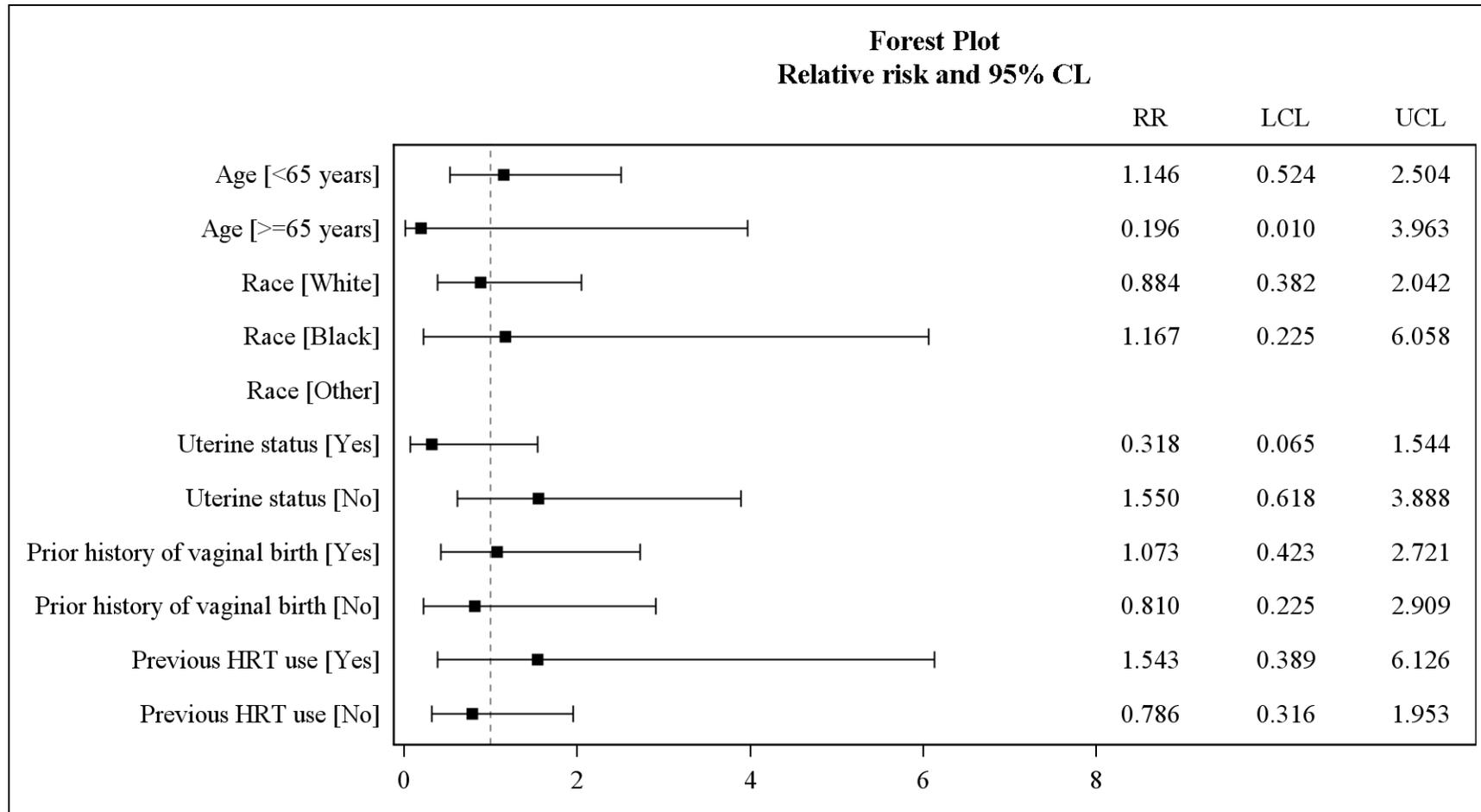


Abbildung 4-50: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50310

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-83: Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50310x

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen* mit Therapieabbruch wegen UE ² (%)	Ospemifen vs. Placebo			Interaktion p-Wert ³
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	58	3 (5,2 %)	Inf.	5,81**	0,05	-
	Placebo	48	0 (0,0 %)**	[0,49; Inf.]	[0,31; 109,84]	[-0,01; 0,11]	
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	11	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo	1	0 (0,0 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg	61	3 (4,9 %)	Inf.	4,97**	0,05	-
	Placebo	43	0 (0,0 %)**	[0,41; Inf.]	[0,26; 93,77]	[-0,01; 0,10]	
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg	4	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo	2	0 (0,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg	4	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo	4	0 (0,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg	69	3 (4,3 %)	Inf.	5,00	0,04	-
	Placebo	49	0 (0,0 %)**	[0,42; Inf.]	[0,26; 94,66]	[-0,01; 0,09]	
Nein	Ospemifen 60 mg	-	-	-	-	-	
	Placebo	-	-				

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen* mit Therapieabbruch wegen UE ² (%)	Ospemifen vs. Placebo			Interaktion p-Wert ³
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg	43	2 (4,7 %)	Inf.	3,98	0,05	-
	Placebo	34	0 (0,0 %)**	[0,23; Inf.]	[0,20; 80,18]	[-0,02; 0,11]	
Nein	Ospemifen 60 mg	26	1 (3,8 %)	Inf.	1,78	0,04	
	Placebo	15	0 (0,0 %)**	[0,03; Inf.]	[0,08; 41,09]	[-0,04; 0,11]	
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg	14	0 (0,0 %)	-	-	-	-
	Placebo	8	0 (0,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg	55	3 (5,5 %)	Inf.	5,25	0,05	
	Placebo	41	0 (0,0 %)**	[0,44; Inf.]	[0,28; 98,92]	[-0,01; 0,12]	
<p>Inf.: Infinite; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>1. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</p> <p>2. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE).</p> <p>3. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>4. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.</p> <p>* UE, die bereits bei den Patientinnen in der Vorläuferstudie 15-50310 auftraten, wurden in der Studie 15-50310x nicht wiederholt gezählt.</p> <p>** Es wurde eine 0,5 Korrektur verwendet, um die Effektschätzer berechnen zu können.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016b)</p>							

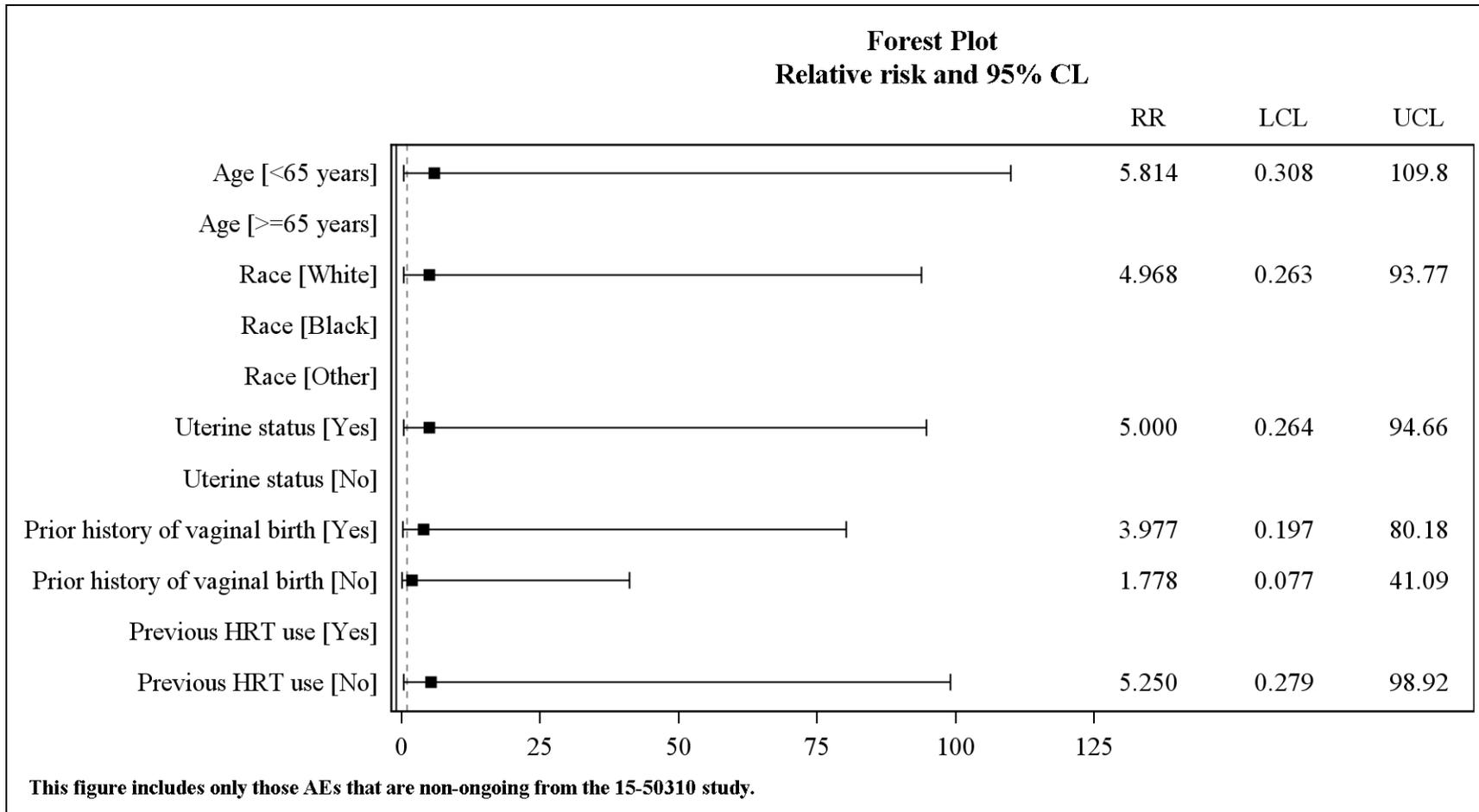


Abbildung 4-51: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50310x

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis; CL: Konfidenzintervall; HT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-84: Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50312

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen* mit Therapieabbruch wegen UE ² (%)
Altersgruppen			
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	248	26 (10,5 %)
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg	53	8 (15,1 %)
Ethnie			
Weißer	Ospemifen 60 mg	278	30 (10,8 %)
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg	11	1 (9,1 %)
Andere	Ospemifen 60 mg	12	3 (25,0 %)
Intakter Uterus			
Ja	Ospemifen 60 mg	-	-
Nein	Ospemifen 60 mg	301	34 (11,3 %)
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten			
Ja	Ospemifen 60 mg	232	28 (12,1 %)
Nein	Ospemifen 60 mg	69	6 (8,7 %)
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats			
Ja	Ospemifen 60 mg	69	8 (11,6 %)
Nein	Ospemifen 60 mg	232	26 (11,2 %)
ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis			
1. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation			
2. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE).			
* UE, die bereits bei den Patientinnen in der Vorläuferstudie 15-50310 auftraten, wurde in der Studien 15-50310x nicht wiederholt gezählt.			
Quelle: (Shionogi 2016b)			

Tabelle 4-85: Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit Therapieabbruch wegen UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	381	19 (5,0 %)	1,37 [0,64; 3,00]	1,35 [0,69; 2,65]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,1204
	Placebo + BSC	379	14 (3,7 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	82	7 (8,5 %)	7,09 [0,87; 323,80]	6,57 [0,83; 52,20]	0,07 [0,01; 0,14]	
	Placebo + BSC	77	1 (1,3 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	409	21 (5,1 %)	1,73 [0,80; 3,92]	1,69 [0,85; 3,40]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,9553
	Placebo + BSC	396	12 (3,0 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	28	1 (3,6 %)	1,26 [0,02; 101,71]	1,25 [0,08; 19,11]	0,01 [-0,08; 0,10]	
	Placebo + BSC	35	1 (2,9 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	26	4 (15,4 %)	2,09 [0,26; 24,96]	1,92 [0,39; 9,58]	0,07 [-0,10; 0,25]	
	Placebo + BSC	25	2 (8,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	242	14 (5,8 %)	2,95 [0,98; 10,61]	2,83 [1,04; 7,75]	0,04 [0,00; 0,07]	0,1662
	Placebo + BSC	245	5 (2,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	221	12 (5,4 %)	1,15 [0,44; 3,04]	1,14 [0,50; 2,58]	0,01 [-0,04; 0,05]	
	Placebo + BSC	210	10 (4,8 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit Therapieabbruch wegen UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	330	18 (5,5 %)	1,67 [0,73; 3,97]	1,63 [0,78; 3,40]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,8224
	Placebo + BSC	329	11 (3,3 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	133	8 (6,0 %)	1,97 [0,51; 9,14]	1,91 [0,59; 6,19]	0,03 [-0,02; 0,08]	
	Placebo + BSC	127	4 (3,1 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	232	13 (5,6 %)	1,33 [0,51; 3,59]	1,31 [0,57; 3,00]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,3795
	Placebo + BSC	210	9 (4,3 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	231	13 (5,6 %)	2,39 [0,83; 7,78]	2,31 [0,89; 5,97]	0,03 [-0,00; 0,07]	
	Placebo + BSC	246	6 (2,4 %)				
<p>BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.</p> <p>2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.</p> <p>3. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE).</p> <p>4. Dargestellt sind die Rohwerte.</p> <p>5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.</p> <p>Quelle: (Shionogi 2016b)</p>							

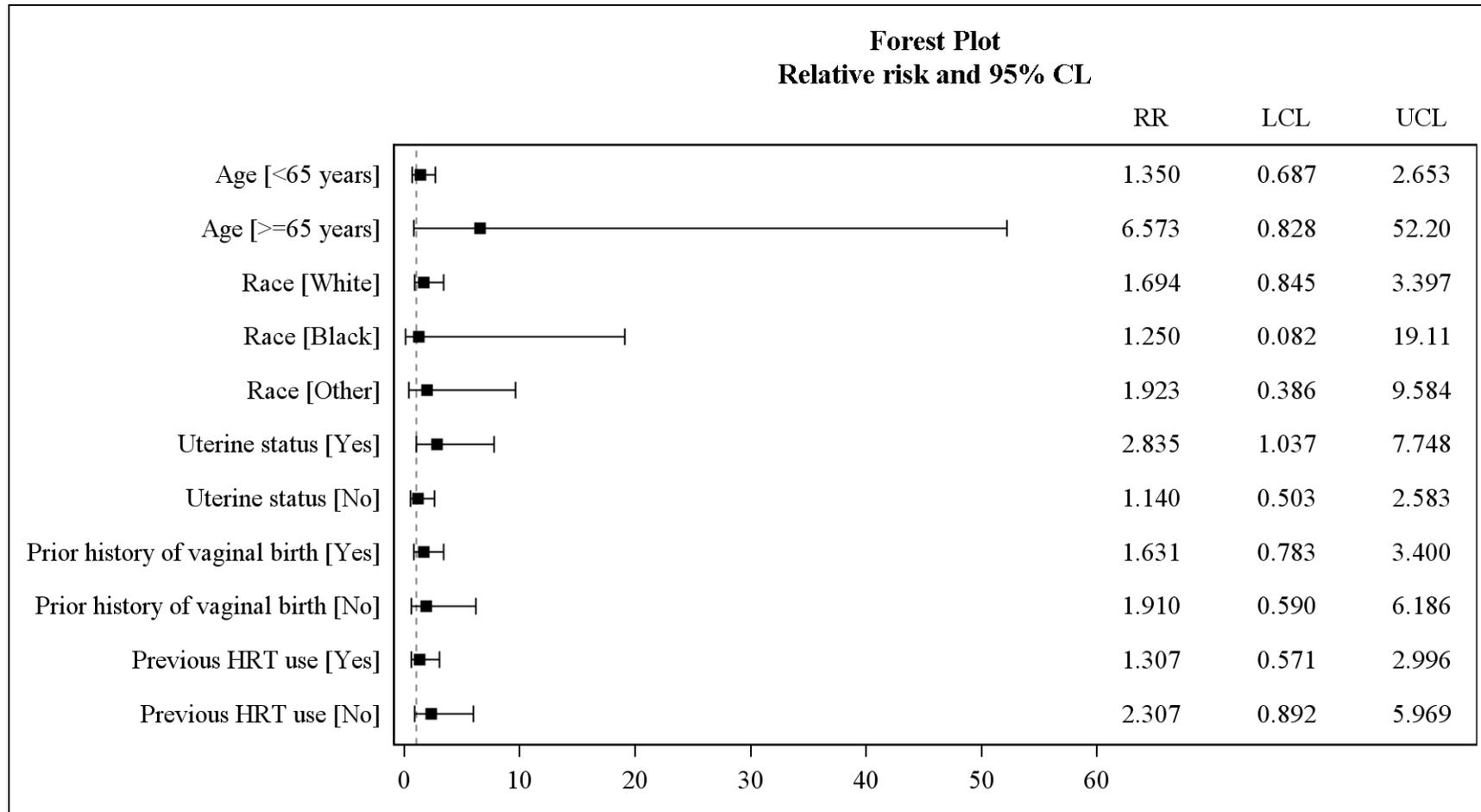


Abbildung 4-52: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50821

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-86: Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50718

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen mit Therapieabbruch wegen UE ² (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁴
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	241	32 (13,3 %)	1,42 [0,46; 5,83]	1,36 [0,51; 3,65]	0,04 [-0,07; 0,14]	0,8897
	Placebo + BSC	41	4 (9,8 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	122	17 (13,9 %)	1,62 [0,34; 15,50]	1,53 [0,38; 6,17]	0,05 [-0,09; 0,18]	
	Placebo + BSC	22	2 (9,1 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	361	49 (13,6 %)	1,49 [0,60; 4,46]	1,43 [0,64; 3,19]	0,04 [-0,04; 0,12]	-
	Placebo + BSC	63	6 (9,5 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	1	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	0 (0,0 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	1	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	0 (0,0 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	363	49 (13,5 %)	1,48 [0,59; 4,43]	1,42 [0,63; 3,17]	0,04 [-0,04; 0,12]	-
	Placebo + BSC	63	6 (9,5 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	0	0 (0,0 %)	-	-	-	
	Placebo + BSC	0	0 (0,0 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ¹	Anzahl Patientinnen mit Therapieabbruch wegen UE ² (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁴
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ³ [95 %-KI]	
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	312	45 (14,4 %)	1,38 [0,54; 4,16]	1,32 [0,59; 2,95]	0,04 [-0,06; 0,13]	0,4857
	Placebo + BSC	55	6 (10,9 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	51	4 (7,8 %)	Inf. [0,13; Inf.]	1,56** [0,09; 26,52]	0,08 [0,01; 0,15]	
	Placebo + BSC	8	0 (0,0 %)**				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	210	30 (14,3 %)	5,33 [0,82; 224,29]	4,71 [0,67; 33,41]	0,11 [0,04; 0,19]	0,0567
	Placebo + BSC	32	1 (3,0 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	153	19 (12,4 %)	0,71 [0,23; 2,66]	0,75 [0,30; 1,84]	-0,04 [-0,19; 0,10]	
	Placebo + BSC	30	5 (16,7 %)				
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis 1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in der Studie 15-50718 (nach Woche 12) nach dem individuellen Bedarf angewendet. 2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation. 3. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE). 4. Dargestellt sind die Rohwerte. 5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt. Quelle: (Shionogi 2016b)							

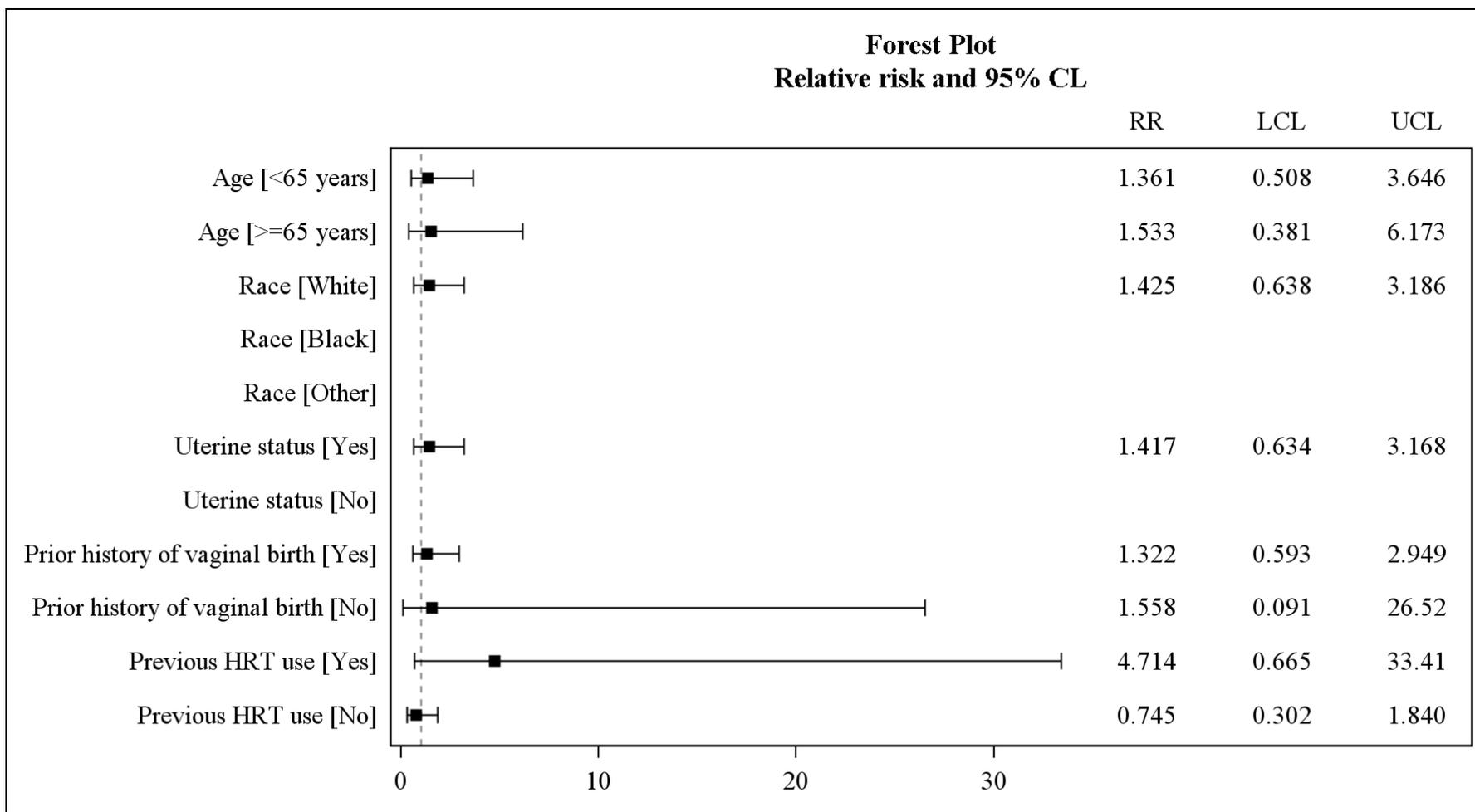


Abbildung 4-53: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE in Studie 15-50718

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

Tabelle 4-87: Therapieabbruch wegen UE in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit Therapieabbruch wegen UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Altersgruppen							
< 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	612	32 (5,2 %)	1,28 [0,72; 2,28]	1,26 [0,76; 2,10]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,4319
	Placebo + BSC	603	25 (4,1 %)				
≥ 65 Jahre	Ospemifen 60 mg + BSC	127	7 (5,5 %)	2,29 [0,51; 14,03]	2,22 [0,59; 8,40]	0,03 [-0,02; 0,08]	
	Placebo + BSC	121	3 (2,5 %)				
Ethnie							
Weiße	Ospemifen 60 mg + BSC	658	31 (4,7 %)	1,32 [0,74; 2,40]	1,31 [0,77; 2,22]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,8477
	Placebo + BSC	638	23 (3,6 %)				
Schwarze / Afroamerikaner	Ospemifen 60 mg + BSC	46	4 (8,7 %)	1,46 [0,23; 10,51]	1,42 [0,34; 6,01]	0,03 [-0,08; 0,13]	
	Placebo + BSC	49	3 (6,1 %)				
Andere	Ospemifen 60 mg + BSC	35	4 (11,4 %)	2,26 [0,30; 26,29]	2,11 [0,41; 10,83]	0,06 [-0,07; 0,19]	
	Placebo + BSC	37	2 (5,4 %)				
Intakter Uterus							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	370	16 (4,3 %)	1,46 [0,63; 3,54]	1,44 [0,68; 3,07]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,8489
	Placebo + BSC	367	11 (3,0 %)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N ²	Anzahl Patientinnen mit Therapieabbruch wegen UE ³ (%)	Ospemifen + BSC ¹ vs. Placebo + BSC ¹			Interaktion p-Wert ⁵
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz ⁴ [95 %-KI]	
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	369	23 (6,2 %)	1,33 [0,66; 2,69]	1,31 [0,71; 2,40]	0,01 [-0,02; 0,05]	
	Placebo + BSC	356	17 (4,8 %)				
Vorgeschichte mit vaginalen Geburten							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	524	27 (5,2 %)	1,42 [0,75; 2,73]	1,39 [0,79; 2,48]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,8986
	Placebo + BSC	514	19 (3,7 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	215	12 (5,6 %)	1,32 [0,50; 3,63]	1,30 [0,56; 3,03]	0,01 [-0,03; 0,05]	
	Placebo + BSC	210	9 (4,3 %)				
Zuvor erfolgte Hormontherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosierung des Studienpräparats							
Ja	Ospemifen 60 mg + BSC	286	18 (6,3 %)	1,39 [0,62; 3,23]	1,36 [0,67; 2,78]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,9694
	Placebo + BSC	260	12 (4,6 %)				
Nein	Ospemifen 60 mg + BSC	453	21 (4,6 %)	1,36 [0,67; 2,83]	1,34 [0,71; 2,54]	0,01 [-0,01; 0,04]	
	Placebo + BSC	464	16 (3,4 %)				

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population

1. BSC wurde in beiden Behandlungsgruppen in den Studien 15-50310 und 15-50821 nach dem individuellen Bedarf angewendet.

2. Alle randomisierten Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

3. UE ist definiert als Treatment Emergent Adverse Event (TEAE).

4. Dargestellt sind die Rohwerte.

5. Der Interaktion p-Wert wurde mit Hilfe eines Breslow-Day Tests ermittelt.

Quelle: (Shionogi 2016b)

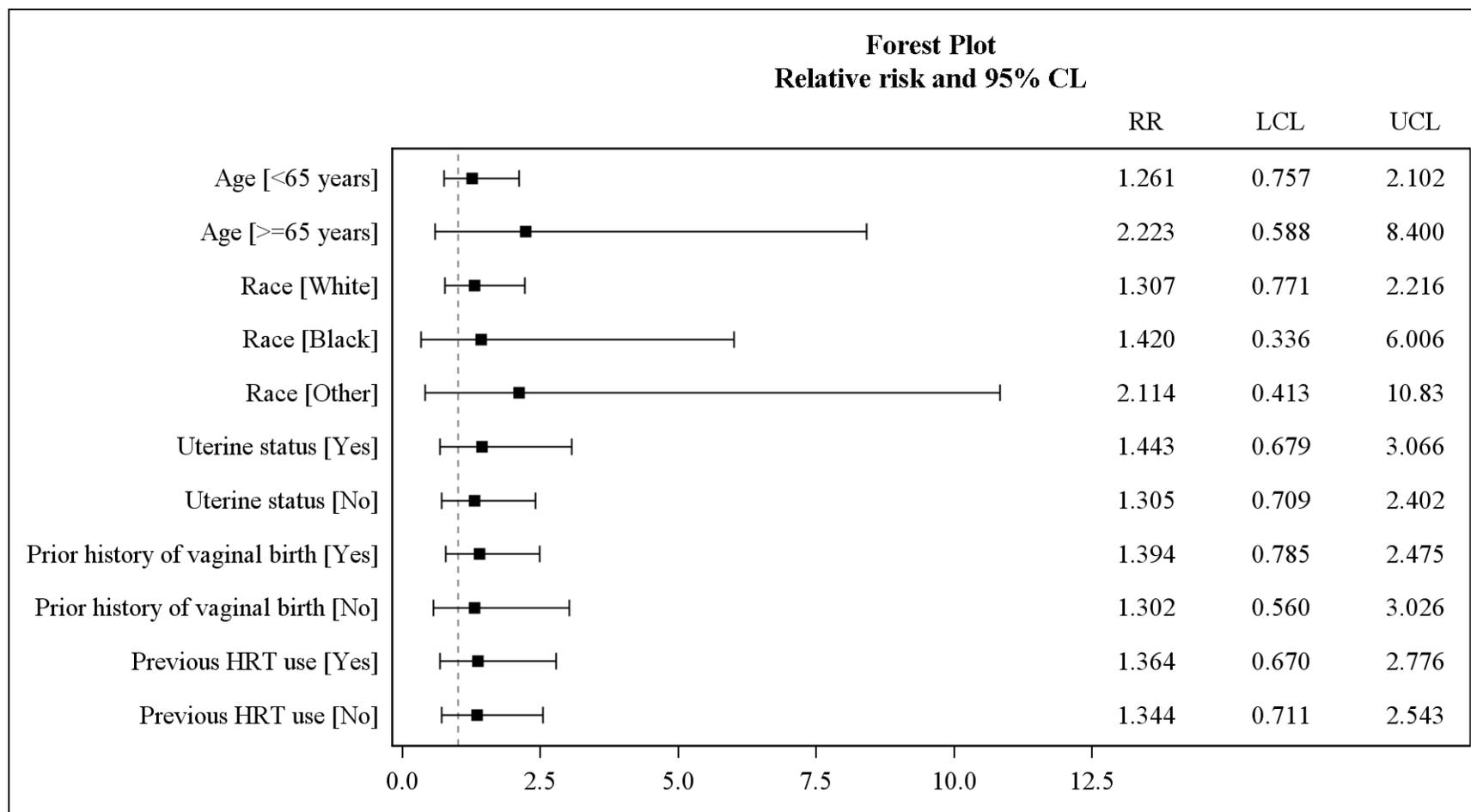


Abbildung 4-54: Forest Plot für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE in den gepoolten Studien 15-50310/15-50821

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; HRT: Hormontherapie; LCL: Unterer Grenzwert des Konfidenzintervalls; RR: Relatives Risiko; UCL: Oberer Grenzwert des Konfidenzintervalls

Quelle: (Shionogi 2016b)

In der Studie 15-50310 ergaben sich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE Hinweise (p -Wert $< 0,2$) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Altersgruppen und intakter Uterus. In der Studie 15-50821 ergaben sich Hinweise auf Interaktion in den Subgruppen Altersgruppen und intakter Uterus. In der Studie 15-50718 ergab sich ein Hinweis auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie. Für die Studie 15-50312 konnten keine Interaktion p -Werte ermittelt werden, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

In Studie 15-50310 zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalyse Altersgruppen und der Subgruppenanalyse intakter Uterus keine statistischen Signifikanzen.

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen traten in Studie 15-50821 Therapieabbrüche wegen UE minimal häufiger im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (Altersgruppen (< 65 Jahre): RR 1,35; 95 %-KI [0,69; 2,65]; Altersgruppen (≥ 65 Jahre): RR 6,57; 95 %-KI [0,83; 52,20]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber statistisch nicht signifikant.

In Bezug auf das subgruppenbildende Merkmal intakter Uterus traten in Studie 15-50821 Therapieabbrüche wegen UE minimal häufiger im Ospemifen plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf (intakter Uterus (ja): RR 2,83; 95 %-KI [1,04; 7,75]; intakter Uterus (nein): RR 1,14; 95 %-KI [0,50; 2,58]). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, aber nur für die Subgruppe intakter Uterus (ja) statistisch signifikant.

Im Hinblick auf das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie traten in Studie 15-50718 bei Patientinnen, die zuvor eine Hormontherapie erhielten, Therapieabbrüche wegen UE häufiger im Ospemifen plus BSC -Arm als im Placebo plus BSC -Arm auf (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 4,71; 95 %-KI [0,67; 33,41]). Bei Patientinnen, die zuvor keine Hormontherapie erhielten, traten hingegen UE seltener im Ospemifen plus BSC -Arm als im Placebo plus BSC -Arm auf (zuvor erfolgte Hormontherapie (ja): RR 0,75; 95 %-KI [0,30; 1,84]). Die Effektschätzer zeigen allerdings für alle Subgruppen keine statistischen Signifikanzen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Studie 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50718, 15-50821 und der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (vgl. Tabelle 4-42). Ein Effektmodifikator kann daher nicht identifiziert werden.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, dargestellt werden. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen 60 mg wurde im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) vorgenommen. Der Zusatznutzen wurde anhand von patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten der methodisch hochwertigen, randomisierten, doppelblinden und kontrollierten klinischen Studien 15-50310 und 15-50821 sowie anhand einer gepoolten Analyse dieser Studien bewertet. Des Weiteren wurden die Studien 15-50310x, 15-50312 und 15-50718 zur Bewertung des Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Sicherheitsendpunkten herangezogen. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zusammengefasst.

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

Sowohl in der Einzelanalyse der Studien 15-50310 und 50-50821 als auch in der gepoolten Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil hinsichtlich der Linderung physiologischer und symptomatischer Symptome der VVA im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 10,03; 95 %-KI [5,17; 19,48]; Studie 15-50821: RR 7,25; 95 %-KI [4,87; 10,78]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 7,98; 95 %-KI [5,67; 11,23]).

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50821 und 15-50310/15-50821.

Für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologischer und symptomatische Änderung) in Woche 12 ergaben sich in Studie 15-50310 keine Hinweise (p-Wert < 0,2) auf oder Belege (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen. In der Studie 15-50821 ergaben sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe intakter Uterus und ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine

Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten. Da die Effekte sowohl für die Subgruppe intakter Uterus als auch für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das entsprechende subgruppenbildende Merkmal abgeleitet werden.

In der gepoolten Analyse der Studien 15-50310/15-50821 konnten die gleichen Interaktionen wie in der Einzelanalyse der Studie 15-50821 festgestellt werden. Auch hier waren die Effekte jeweils gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation, weshalb keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das entsprechende subgruppenbildende Merkmal abgeleitet werden kann.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 kein Effektmodifikator.

Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12

Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, erreichten statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS der VVA, als Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,29; 95 %-KI [1,14; 1,47]; Studie 15-50821: RR 1,17; 95 %-KI [1,08; 1,28]).

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50821 und 15-50310/15-50821.

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS der VVA in Woche 12 ergaben sich in Studie 15-50310 ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten und ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Vorgeschichte mit vaginalen Geburten ist der Effekt nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Altersgruppen ist der Effekt für beide Subgruppen statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen abgeleitet werden.

In der Studie 15-50821 ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten. Die Ergebnisse sind nur in der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant. Da die

Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden.

In der gepoolten Analyse der Studien 15-50310/15-50821 konnte die gleiche Interaktion wie in der Einzelanalyse der Studie 15-50821 festgestellt werden. Auch hier sind die Effekte gleichgerichtet, weshalb keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden kann.

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

Bezüglich der Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC sowohl in den Einzelanalysen als auch in der gepoolten Analyse der Studien 15-50310 und 15-50821 einen Behandlungsvorteil im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,29; 95 %-KI [1,06; 1,57]; Studie 15-50821: RR 1,04; 95 %-KI [0,89; 1,20]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,13; 95 %-KI [1,01; 1,27]). Die Effektschätzer zeigten in der Einzelanalyse der Studie 15-50310 und der gepoolten Analyse 15-50310/15-50821 statistische Signifikanz.

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50821 und 15-50310/15-50821.

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12 ergaben sich in Studie 15-50310 Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Altersgruppen und zuvor erfolgte Hormontherapie. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Altersgruppen ist der Effekt nur für die Subgruppe Altersgruppen (≥ 65 Jahre) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg durch das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen abgeleitet werden. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals zuvor erfolgte Hormontherapie ist der Effekt nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (ja) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind wie in der Gesamtpopulation, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

In der Studie 15-50821 ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten. Die Effekte sind in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden.

In den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ergab sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten. Der Effekt ist nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet, aber das signifikante Ergebnis ist mit dem Gesamteffekt bezüglich der Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit gleichgerichtet. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 kein Effektmodifikator.

Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12

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

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50821 und 15-50310/15-50821.

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 ergab sich in Studie 15-50310 ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten. Der Effekt ist nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden.

In der Studie 15-50821 ergab sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten. Der Effekt ist nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden.

In der gepoolten Analyse der Studien 15-50310/15-50821 konnte die gleiche Interaktion wie in den Einzelanalysen der jeweiligen Studien festgestellt werden. Auch hier sind die Effekte nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant. Da

die Effekte in der gepoolten Analyse ebenfalls gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12 kein Effektmodifikator.

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

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

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50821 und 15-50310/15-50821.

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, ergaben sich in Studie 15-50310 Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Altersgruppen und zuvor erfolgte Hormontherapie. Die Ergebnisse in allen Subgruppen sind statistisch signifikant. Da die Effekte jeweils gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das entsprechende subgruppenbildende Merkmal abgeleitet werden.

In der Studie 15-50821 ergaben sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten und ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Vorgeschichte mit vaginalen Geburten ist der Effekt nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals zuvor erfolgte Hormontherapie ist der Effekt nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (ja) statistisch signifikant. Da die Effekte

gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

In der gepoolten Analyse der Studien 15-50310/15-50821 konnte die gleiche Interaktion wie in der Einzelanalyse der Studie 15-50821 festgestellt werden. Die Effekte sind in allen Subgruppen statistisch signifikant. Auch hier sind die Effekte jeweils gleichgerichtet, weshalb keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das entsprechende subgruppenbildende Merkmal abgeleitet werden kann.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, kein Effektmodifikator.

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

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

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50821 und 15-50310/15-50821.

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, ergaben sich in Studie 15-50310 ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Ethnie und ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Ethnie ist der Effekt nur für die Subgruppe Ethnie (Weiße) statistisch signifikant. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet, aber das signifikante Ergebnis ist mit dem Gesamteffekt bezüglich der Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie gleichgerichtet. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Ethnie abgeleitet werden. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Altersgruppen sind die Effekte für beide Subgruppen statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des

Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen abgeleitet werden.

In der Studie 15-50821 ergab sich ein Hinweis (p -Wert $< 0,2$) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten. Der Effekt ist nur für die Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten (ja) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden.

In der gepoolten Analyse der Studien 15-50310/15-50821 konnte die gleiche Interaktion wie in der Einzelanalyse der Studie 15-50821 festgestellt werden. Die Effekte sind in beiden Subgruppen statistisch signifikant. Auch hier sind die Effekte jeweils gleichgerichtet, weshalb keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden kann.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, kein Effektmodifikator.

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

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

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50821 und 15-50310/15-50821.

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, ergaben sich in Studie 15-50310 zwei Belege (p -Wert $< 0,05$) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen intakter Uterus und zuvor

erfolgte Hormontherapie. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals intakter Uterus ist der Effekt nur für die Subgruppe intakter Uterus (nein) statistisch signifikant. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet, aber das signifikante Ergebnis ist mit dem Gesamteffekt bezüglich der Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung gleichgerichtet. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal intakter Uterus abgeleitet werden. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals zuvor erfolgte Hormontherapie ist der Effekt nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (ja) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

In der Studie 15-50821 ergab sich ein Beleg (p -Wert $< 0,05$) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie. Der Effekt ist nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (ja) statistisch signifikant. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet, aber das signifikante Ergebnis ist mit dem Gesamteffekt bezüglich der Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung gleichgerichtet. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

In den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ergaben sich ein Hinweis (p -Wert $< 0,2$) auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe intakter Uterus und ein Beleg (p -Wert $< 0,05$) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals intakter Uterus ist der Effekt nur für die Subgruppe intakter Uterus (nein) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal intakter Uterus abgeleitet werden. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals zuvor erfolgte Hormontherapie ist der Effekt nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (ja) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, kein Effektmodifikator.

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

Bezüglich der Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen zeigte

Ospemifen 60 mg plus BSC sowohl in den Einzelanalysen als auch in der gepoolten Analyse der Studien 15-50310 und 15-50821 einen Behandlungsvorteil im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,09; 95 %-KI [0,81; 1,47]; Studie 15-50821: RR 1,03; 95 %-KI [0,83; 1,27]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,05; 95 %-KI [0,88; 1,24]). Allerdings zeigten sich keine statistischen Signifikanzen.

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50821 und 15-50310/15-50821.

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, ergaben sich in Studie 15-50310 keine Hinweise (p-Wert < 0,2) oder Belege (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen.

In der Studie 15-50821 ergab sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie. Die Effekte sind in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

In der gepoolten Analyse der Studien 15-50310/15-50821 konnte die gleiche Interaktion wie in der Einzelanalyse der Studie 15-50821 festgestellt werden. Auch hier sind die Effekte in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, kein Effektmodifikator.

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

Bezüglich der Abnahme der Intensität des als mittelschwer oder schwer empfundenen Symptoms der VVA Blutung bei sexueller Aktivität zeigte Ospemifen 60 mg plus BSC sowohl in den Einzelanalysen als auch in der gepoolten Analyse der Studien 15-50310 und

15-50821 einen Behandlungsvorteil im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (Studie 15-50310: RR 1,08; 95 %-KI [0,81; 1,44]; Studie 15-50821: RR 1,13; 95 %-KI [0,96; 1,32]; Gepoolte Studien 15-50310/15-50821: RR 1,11; 95 %-KI [0,96; 1,27]). Allerdings zeigten sich keine statistischen Signifikanzen.

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50821 und 15-50310/15-50821.

Für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, ergaben sich in Studie 15-50310 zwei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion mit den Subgruppen Altersgruppen und Vorgeschichte mit vaginalen Geburten. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Altersgruppen sind die Effekte in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen abgeleitet werden. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Vorgeschichte mit vaginalen Geburten sind die Effekte in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden.

In Studie 15-50821 ergaben sich keine Hinweise (p-Wert < 0,2) oder Belege (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen.

In den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ergab sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen. Die Effekte sind in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen abgeleitet werden.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Abnahme der Intensität des Symptoms Blutung bei sexueller Aktivität von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag, kein Effektmodifikator.

Unerwünschtes Ereignis (UE)

In der Studie 15-50310 (RR 1,14; 95 %-KI [0,98; 1,32]), der Studie 15-50310x (RR 1,42; 95 %-KI [0,99; 2,03]) und der Studie 15-50718 (RR 1,11; 95 %-KI [0,96; 1,28]) waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf UE nicht signifikant. In der Einzelanalyse der Studie 15-50821 (RR 1,23; 95 %-KI [1,10; 1,38]) und in der gepoolten

Analyse aus den Studien 15-50310/15-50821 (RR 1,20; 95 %-KI [1,09; 1,31]) traten UE jeweils um 11,7 % und 10 % häufiger im Ospemifen 60 mg plus BSC-Arm als im Placebo plus BSC-Arm auf. In der einarmigen Studie 15-50312 traten UE bei 73,1 % der Patientinnen auf.

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50821, 15-50718 und 15-50310/15-50821.

In der Studie 15-50310 ergab sich für den Endpunkt UE ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe intakter Uterus. Der Effekt ist nur für die Subgruppe intakter Uterus (nein) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal intakter Uterus abgeleitet werden.

In der Studie 15-50310x ergab sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie. Das Ergebnis ist nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (nein) statistisch signifikant. Da der signifikante Effekt mit dem Gesamteffekt bezüglich UE gleichgerichtet ist, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

Für die Studie 15-50312 konnten keine Interaktion p-Werte ermittelt werden, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

In der Studie 15-50821 ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen. Die Effekte sind statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen abgeleitet werden.

In der Studie 15-50718 ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Vorgeschichte mit vaginalen Geburten. Die Effekte sind in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg durch das subgruppenbildende Merkmal Vorgeschichte mit vaginalen Geburten abgeleitet werden.

In der gepoolten Analyse der Studien 15-50310/15-50821 ergab sich kein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf und kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt UE kein Effektmodifikator.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

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

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50821, 15-50718 und 15-50310/15-50821.

In den Studien 15-50310, 15-50310x und 15-50821 ergaben sich für den Sicherheitsendpunkt SUE kein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf und kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen.

Für die Studie 15-50312 konnten keine Interaktion p-Werte ermittelt werden, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

In der Studie 15-50718 ergaben sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Altersgruppen und ein Beleg für eine Interaktion der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Altersgruppen sind die Effekte in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg durch das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen abgeleitet werden. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals zuvor erfolgte Hormontherapie ist das Ergebnis nur für die Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie (nein) statistisch signifikant. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet, aber das signifikante Ergebnis ist mit dem Gesamteffekt bezüglich SUE gleichgerichtet. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

In den gepoolten Studien 15-50310/15-50821 ergab sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Ethnie. Die Effekte sind in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Ethnie abgeleitet werden.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt SUE kein Effektmodifikator.

Therapieabbruch wegen UE

In der Studie 15-50310 (RR 0,97; 95 %-KI [0,46; 2,06]), der Studie 15-50310x (RR 5,00; 95 %-KI [0,26; 94,66]), der Studie 15-50821 (RR 1,71; 95 %-KI [0,92; 3,18]) und der Studie

15-50718 (RR 1,42; 95 %-KI [0,63; 3,17]) waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Therapieabbruch wegen UE nicht signifikant. In der einarmigen Studie 15-50312 traten Therapieabbrüche wegen UE bei 11,3 % der Patientinnen auf.

Subgruppenanalysen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie 15-50310, 15-50310x, 15-50312, 15-50821, 15-50718 und 15-50310/15-50821.

In der Studie 15-50310 ergaben sich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zwei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Altersgruppen und intakter Uterus. Die Effekte sind in allen Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das entsprechende subgruppenbildende Merkmal abgeleitet werden.

In der Studie 15-50310x ergaben sich keine Hinweise (p-Wert < 0,2) auf und keine Belege (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen.

Für die Studie 15-50312 konnten keine Interaktion p-Werte ermittelt werden, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

In der Studie 15-50821 ergaben sich zwei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Altersgruppen und intakter Uterus. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals Altersgruppen sind die Effekte in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal Altersgruppen abgeleitet werden. Bezüglich des subgruppenbildenden Merkmals intakter Uterus sind die Effekte nur in der Subgruppe intakter Uterus (ja) statistisch signifikant. Da die Effekte gleichgerichtet sind, kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg plus BSC durch das subgruppenbildende Merkmal intakter Uterus abgeleitet werden.

In der Studie 15-50718 ergab sich ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe zuvor erfolgte Hormontherapie. Die Effekte sind in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant. Somit kann keine Modifikation des Behandlungseffekts von Ospemifen 60 mg durch das subgruppenbildende Merkmal zuvor erfolgte Hormontherapie abgeleitet werden.

In den gepoolten Analysen der Studien 15-50310/15-50821 ergaben sich keine Hinweise (p-Wert < 0,2) und keine Belege (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den einzelnen Subgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE kein Effektmodifikator.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht relevant.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht relevant.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht relevant					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht relevant.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht relevant.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht relevant.	

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht relevant.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht relevant.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht relevant.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht relevant.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht relevant.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht relevant.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht relevant.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht relevant.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht relevant.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen (Senshio[®]) anhand von patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten wurden primär die Studien 15-50310 und 15-50821 herangezogen. Bei diesen Studien handelt es sich um methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studien. Beide Studien eignen sich für einen direkten Vergleich zwischen Ospemifen und der ZVT Best Supportive Care (BSC). Die Studien 15-50310 und 15-50821 entsprechen der vom G-BA festgelegten Evidenzklassifizierung der Evidenzstufe Ib (G-BA 2015). In beiden Studien wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Außerdem konnte eine verblindete Erhebung und Beurteilung aller Endpunkte sichergestellt werden.

Hinsichtlich der Symptome der VVA wurden jeweils die Patientinnen in die Auswertungen der patientenberichteten Wirksamkeitsendpunkte eingeschlossen,

- a) bei denen das entsprechende Symptom zu Baseline in mittelschwerer bis schwerer Ausprägung vorlag oder
- b) bei denen das entsprechende Symptom zu Baseline in mittelschwerer bis schwerer Ausprägung vorlag und als am meisten belastend empfunden wurde.

Die patientenberichteten Wirksamkeitsendpunkte messen eine Linderung der Symptome der VVA direkt über die Wahrnehmung der Patientinnen. Somit können diese Endpunkte unmittelbar als patientenrelevant betrachtet und der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zugeordnet werden.

In die Auswertungen der Sicherheitsendpunkte wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Sicherheitsendpunkte Mortalität, UE, SUE und Therapieabbruch wegen UE sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels und ebenso unmittelbar patientenrelevant.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt in keiner der Studien für keinen der Endpunkte vor und es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial ist demnach für beide Studien sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig einzuschätzen. Daraus ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Da diese Studien hinsichtlich der Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und den Endpunkten¹⁵ ausreichend homogen sind, wurden gepoolte Analysen dieser Studien durchgeführt. Damit basiert die Bewertung des Zusatznutzens auf Ergebnissen zu patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten der Evidenzstufe Ia.

Zur Bewertung des Zusatznutzens anhand von Daten zur Langzeit-Sicherheit (52 Wochen) wurden zudem die Studien 15-50310x und 15-50718 herangezogen. Auch hierbei handelt es sich um methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studien der Evidenzstufe Ib (G-BA 2015). Beide Studien eignen sich für einen direkten Vergleich zwischen Ospemifen und der ZVT BSC. Das Verzerrungspotenzial ist für beide Studien sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig einzuschätzen. Somit ergibt sich auch bezüglich der Langzeit-Sicherheit eine hohe Ergebnissicherheit hinsichtlich der unmittelbar patientenrelevanten Sicherheitsendpunkte Mortalität, UE, SUE und Therapieabbruch wegen UE.

Zusätzlich wurde die Studie 15-50312 zur Beurteilung der Langzeit-Sicherheit (52 Wochen) von Ospemifen betrachtet. Hierbei handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase III Studie. Diese Studie entspricht gemäß der vom G-BA festgelegten Evidenzklassifizierung der Evidenzstufe Ic (G-BA 2015). Da diese Studie eine niedrigere Evidenzstufe aufweist, wird sie lediglich supportiv zur bereits dargestellten Evidenz betrachtet. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials ist methodisch nicht möglich, aber hinsichtlich des supportiven Charakters auch nicht zwingend erforderlich. Zusammenfassend kann für die unmittelbar patientenrelevanten Sicherheitsendpunkte anhand der aufgeführten Studien der Evidenzklasse Ib und Ic die Langzeit-Sicherheit von Ospemifen mit hoher Ergebnissicherheit bestätigt werden.

Insgesamt wird der Zusatznutzen für Ospemifen gegenüber der ZVT BSC auf Basis von validen patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus Studien der Evidenzklasse Ia und Studien zur Langzeit-Wirksamkeit der Evidenzklasse Ib und Ic mit hoher Ergebnissicherheit beansprucht. Dementsprechend wird in der Zusammenschau die Evidenzlage für Ospemifen gegenüber der ZVT BSC als **Beleg** für einen Zusatznutzen von Ospemifen bewertet.

¹⁵ Ausgenommen ist der Endpunkt “Abnahme der Intensität des MBS der VVA von Baseline bis Woche 12”, da die Operationalisierungen in den beiden Studien unterschiedlich waren (siehe Abschnitt 4.2.5.2, 4.3.1.3.1.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ospemifen (Senshio®) gegenüber der ZVT BSC bei postmenopausalen Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, beruht auf den Kriterien, die gemäß AM-NutzenV festgelegt wurden (BMG 2014). Zur Herleitung des Zusatznutzens von Ospemifen erfolgt zunächst eine Zusammenfassung der therapeutischen Bedeutung von Ospemifen. Anschließend werden die in Abschnitt 4.3.1.3 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammengeführt. Abschließend wird anhand der Zusammenschau der Einzelergebnisse ein Zusatznutzen für Ospemifen gegenüber der ZVT BSC abgeleitet.

Therapeutische Bedeutung von Ospemifen (Senshio®)

Bei der VVA der postmenopausalen Frau handelt es sich um ein Zustandsbild, das durch die verminderte Estrogenproduktion in der Menopause entsteht. Die Ursache der VVA bei postmenopausalen Frauen ist ein systemischer Estrogenmangel, bedingt durch die (patho-)physiologischen Veränderungen im und nach Klimakterium. Dieser Mangel an Estrogen kann

neben der VVA eine Vielzahl weiterer Beschwerden hervorrufen, wie z. B. VVA plus Osteoporose oder Hitzewallungen, die von den betroffenen Patientinnen individuell als unterschiedlich belastend empfunden werden. Aus Sicht der Frau ist das Erleben der Menopause ein komplexes Zusammenspiel aus biologischen, sexuellen und sozialen Faktoren. Die mit der VVA einhergehenden Symptome beeinflussen das Wohlbefinden der Frau negativ (Simon 2007). Das Management der VVA ist in vielerlei Hinsicht schwierig. Die betroffenen Frauen haben oftmals nur ungenügende Kenntnisse über die Ursache ihrer Symptome und die möglichen Behandlungsoptionen (Nappi 2012; Nappi 2014). Dies führt zu einer medizinischen Unterversorgung der betroffenen Frauen, da die mit der VVA einhergehenden Symptome von vielen Patientinnen einerseits als altersbedingte Veränderungen, mit denen es zu leben gilt, wahrgenommen werden und es den Patientinnen andererseits unangenehm sein kann, Störungen des Urogenitaltrakts zu offenbaren und Hilfe in Anspruch zu nehmen (Barlow 1997).

Wenn die betroffenen Frauen fachärztliche Hilfe suchen, sind die Erstlinientherapie bei VVA derzeit lokal applizierte Estrogene (Sturdee et al. 2010). Alternativen zu lokalen Estrogenen sind bisher nicht verfügbar. Dies stellt insbesondere für die Patientinnen ein Problem dar, für die aus verschiedenen Gründen lokal applizierte Estrogene als Therapie nicht in Frage kommen. Eine wesentliche Gruppe sind dabei Frauen, bei denen eine klinische Kontraindikation der Hormontherapie im Vordergrund steht. Dies trifft auf Krebsrisikopatientinnen und Patientinnen mit hormonsensiblen Tumor in der Vergangenheit zu. Eine weitere Gruppe sind Frauen mit körperlichen Einschränkungen, die eine lokale Applikation von Hormonen unmöglich machen oder Frauen, bei denen lokal applizierte Estrogene zu Unverträglichkeit / Nebenwirkungen führen. Dies hat letztendlich zur Folge, dass trotz des vorhandenen Leidensdrucks einem Teil der an den Symptomen der VVA leidenden Frauen keine adäquate, die Ursache adressierende Therapie zuteil wird. Daher setzen viele betroffene Frauen, für die eine lokale Estrogentherapie (i.d.R. auch eine systemische HT) nicht in Frage kommt, oftmals ihre Hoffnungen in Lubrikanzien, die als Gleitmittel bestenfalls eine temporäre Symptomlinderung bieten.

Folglich besteht hier ein erheblicher Bedarf an neuen, effektiven und hormonfreien Behandlungsmöglichkeiten für postmenopausale Frauen, für die eine lokale HT nicht in Frage kommt. Das zentrale Ziel einer solchen Therapie ist ein Rückgang der Atrophie. Weiterhin soll der Symptomatik der VVA entgegengewirkt werden, die durch z. B. vaginale Trockenheit, Irritationen, Juckreiz, Dyspareunie, schwieriges und schmerzhaftes Wasserlassen und Blutungen beim Geschlechtsverkehr gekennzeichnet ist.

Im vorliegenden Dossier wurde Ospemifen im Anwendungsgebiet Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA), bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, bewertet. Anhand der methodisch hochwertigen Studien 15-50310, 15-50821, 15-50310x, 15-50312 und 15-50718 wurde nachgewiesen, dass für Ospemifen, gemessen an patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten, ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT BSC vorliegt. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ospemifen

gegenüber der ZVT BSC wurden zur Beurteilung der Wirksamkeit alle fünf Symptome der VVA (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) betrachtet. Dabei wurden direkt patientenrelevante Endpunkte gewählt, die aus Patientensicht eine Linderung von Symptomen wiedergeben, die entweder

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

Zur Beurteilung der Sicherheit von Ospemifen wurden die direkt patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, UE, SUE und Therapieabbruch wegen UE betrachtet.

Die Ergebnisse der Studien sind hinsichtlich der betrachteten Patientenpopulation direkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studien wurden in europäischen Industrieländern (Belgien, Dänemark, Finnland, Schweden) oder in den USA durchgeführt. Die ethnische Herkunft des Großteils (> 85 %) der Patientinnen in allen Studien und in den jeweiligen Studienarmen war Weiße (siehe Tabelle 4-7).

Ergebnisse auf Ebene einzelner Endpunkte

Ergebnisse auf Ebene einzelner Endpunkte aus dem Abschnitt 4.3.1.3 werden nachfolgend zusammenfassend dargestellt (Tabelle 4-97). Dabei wird für jeden Endpunkt separat die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Effekts geprüft. Nur bei Endpunkten, für die zumindest ein Anhaltspunkt für das Vorliegen eines Effekts attestiert wird, wird das Ausmaß der Effektstärke dargestellt (IQWiG 2015).

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Ebene einzelner Endpunkte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Verlängerung des Überlebens

In den eingeschlossenen Studien wurden keine Daten zur Erhebung der Verlängerung des Überlebens untersucht. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz ist daher nicht möglich.

2. Verbesserung des Gesundheitszustands

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz beruht auf allen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten:

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

Bei dem patientenrelevanten Endpunkt Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 handelt es sich um eine vollständige Quantifizierung der Verbesserung des Gesundheitszustands der Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer VVA. Dieser Wirksamkeitsendpunkt berücksichtigt sowohl die Änderung der Intensität der Symptome, die aus Patientensicht am meisten belastend sind, mittels patientenberichteter Outcomes, die über den validierten VVA-Fragebogen erhoben werden, als auch bestimmte

validierte physiologische Änderungen der vaginalen Schleimhaut (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

In der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger die definierten physiologischen und symptomatischen Responder-Kriterien, im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden (RR 7,98; 95 %-KI [5,67; 11,23]). Dieser Behandlungsvorteil von Ospemifen ist konsistent in den einzelnen Studien 15-50310 (RR 10,03; 95 %-KI [5,17; 19,48]) und 15-50821 (RR 7,25; 95 %-KI [4,87; 10,78]). Somit bestätigt sich ein Beleg für eine signifikant spürbare Linderung der schwerwiegenden Symptome der VVA für die Zielpopulation.

Abnahme der Intensität jeglicher aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA von Baseline bis Woche 12

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

Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12

Die Verbesserung des Gesundheitszustands von Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer VVA, welche mittels des Wirksamkeitsendpunkts Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12 nachgewiesen werden kann, wird im nächsten Schritt genauer untersucht. Dabei wird der Fokus allein auf die Symptome gelegt, die für die Patientinnen am meisten belastend sind (MBS) und mittels patientenberichteter Outcomes, die über den validierten VVA-Fragebogen erhoben wurden. Die Untersuchung erfolgt zuerst anhand der Betrachtung einer spürbaren Linderung des für die Patientin zu Baseline am meisten belastenden empfundenen Symptoms der VVA¹⁶ (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) unabhängig davon, welches Symptom dies für die einzelne Patientin war. Anschließend wurde separat die spürbare Linderung der Symptome der VVA bei den Patientinnen ausgewertet, die vaginale Trockenheit oder Dyspareunie, als am meisten belastendes Symptom zu Baseline angegeben haben, da diese beiden Symptome am häufigsten als MBS angegeben wurden.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunkts Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12 in der Studie 15-50310 und 15-50821 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) werden die Ergebnisse separat bewertet. Sowohl in der Studie 15-50310 (RR 1,29; 95 %-KI [1,14; 1,47]) als auch in der Studie 15-50821 (RR 1,17; 95 %-KI [1,08; 1,28]) erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität des MBS der VVA im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden.

Betrachtet man das MBS vaginale Trockenheit (RR 1,13; 95 %-KI [1,01; 1,27]) oder Dyspareunie (RR 1,25; 95 %-KI [1,14; 1,38]) in der gepoolten Studie 15-50310/15-50821, ist

¹⁶ Vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen und Blutung bei sexueller Aktivität wurden nur in der Studie 15-50310 als MBS berücksichtigt.

der Anteil der Patientinnen, bei denen die Intensität des MBS seit Baseline abgenommen hat, unter der Behandlung mit Ospemifen plus BSC wiederum statistisch signifikant höher im Vergleich zu Placebo plus BSC. Somit bestätigt sich ein konsistentes Bild hinsichtlich der signifikant spürbaren Linderung der schwerwiegenden Symptome der VVA für die Zielpopulation.

Abnahme der Intensität jeglicher Symptome der VVA von Baseline bis Woche 12, sofern das jeweilige Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag

Des Weiteren wurde eine Verbesserung des Gesundheitszustands von Patientinnen über eine Abnahme der Intensität der einzelnen mittelschweren bis schweren Symptome (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung, schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen, Blutung bei sexueller Aktivität) untersucht. Hierzu wurde die Intensität der Symptome als patientenberichteter Outcome über den validierten VVA-Fragebogen erhoben.

In der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 erreichten Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg plus BSC behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebo plus BSC behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Abnahme der Intensität der mittelschweren bis schweren Symptome der VVA vaginale Trockenheit (RR 1,27; 95 %-KI [1,17; 1,37]), Dyspareunie (RR 1,20; 95 %-KI [1,11; 1,30]) und vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung (RR 1,16; 95 %-KI [1,04; 1,28]). Auch hinsichtlich der Abnahme der Intensität der mittelschweren bis schweren Symptome der VVA schwieriges oder schmerzhaftes Wasser lassen (RR 1,05; 95 %-KI [0,88; 1,24]) und Blutung bei sexueller Aktivität (RR 1,11; 95 %-KI [0,96; 1,27]) zeigte Ospemifen plus BSC jeweils einen numerischen Behandlungsvorteil gegenüber Placebo plus BSC. Dabei ist zu berücksichtigen, dass vaginale Trockenheit und Dyspareunie bei dem Großteil der Patientinnen zu Baseline als mittelschwer bis schwer angegeben wurden.

Zusammenfassend ist unter Berücksichtigung von patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten, die direkt aus Patientensicht die signifikant spürbare Linderung der Symptome wiedergeben, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ospemifen im Vergleich zur ZVT BSC hinsichtlich Verbesserung des Gesundheitszustands als **beträchtlich** einzustufen.

3. Verbesserung der Lebensqualität

In den eingeschlossenen Studien wurden keine Daten zur Erhebung der Verbesserung der Lebensqualität untersucht. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz ist daher nicht möglich. Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass die Endpunkte zur Beurteilung der Verbesserung des Gesundheitszustandes herangezogen wurden, direkt patientenberichtete Endpunkte sind, bei denen die signifikant spürbare Linderung der Symptome und damit auch die mit den Symptomen einhergehende Belastung erfasst wurde.

4. Verringerung der Nebenwirkungen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ospemifen hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz beruht auf allen patientenrelevanten Sicherheitsendpunkten:

Mortalität

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Therapieabbruch wegen UE

Bei diesen Sicherheitsendpunkten handelt es sich um die Ermittlung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Ospemifen, das der Wirksamkeit der Behandlung mit Ospemifen gegenübergestellt wird.

In der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 ergab sich in Bezug auf UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC (RR 1,20; 95 %-KI [1,09; 1,31]). Das Sicherheitsprofil von Ospemifen ist langfristig jedoch vergleichbar mit Placebo, da der Unterschied hinsichtlich der UE in den beiden Langzeit-Sicherheitsstudien 15-50310x (RR 1,42; 95 %-KI [0,99; 2,03]) und 15-50718 (RR 1,11; 95 %-KI [0,96; 1,28]) die statistische Signifikanz nicht erreichte.

Beim Betrachten der SUE, die Tod, lebensbedrohliche Ereignisse, Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder einer Verlängerung einer Hospitalisierung führen, Ereignisse, die zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führen sowie Ereignisse, die zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führen, umfassen, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ospemifen plus BSC und Placebo plus BSC in der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 (RR 0,53; 95 %-KI [0,20; 1,44]). Diese Vergleichbarkeit bleibt konsistent in den beiden Langzeit-Sicherheitsstudien 15-50310x (RR 3,55; 95 %-KI [0,43; 29,45]) und 15-50718 (RR 0,78; 95 %-KI [0,27; 2,23]).

Zudem zeigte Ospemifen plus BSC im Hinblick auf Therapieabbrüche wegen UE ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo plus BSC in der gepoolten Studie 15-50310/15-50821 (RR 1,36; 95 %-KI [0,85; 2,19]). Diese Vergleichbarkeit bleibt wiederum konsistent in den beiden Langzeit-Sicherheitsstudien 15-50310x (RR 2,17; 95 %-KI [0,23; 20,29]) und 15-50718 (RR 1,42; 95 %-KI [0,63; 3,17]).

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

Zusammenschau des Zusatznutzens von Ospemifen (Senshio®)

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

Gemäß der Kriterien der AM-NutzenV (BMG 2014) ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Ospemifen als **beträchtlich** einzustufen, da eine im Vergleich zur ZVT BSC signifikant spürbare Linderung der Symptome der VVA erreicht wird. Diese Verbesserung des Gesundheitszustandes wird durch das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Ospemifen im Vergleich zur ZVT BSC nicht limitiert. Die Betrachtung der Subgruppen zeigt einen konsistenten Behandlungseffekt von Ospemifen gegenüber der ZVT BSC, so dass auch keine Einschränkung des Zusatznutzens auf Basis von Subgruppenanalysen in Frage kommt.

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen; für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es werden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht relevant.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht relevant.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷,

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht relevant.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-F: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikationen
15-50718 (NCT00566982)	(Shionogi 2011)	Clinical Trials (CT.gov 2013b) ICTRP (ICTRP 2015b) EU-CTR (EU-CTR 2007)	(Goldstein 2014)
15-50821 (NCT00729469)	(Shionogi 2010)	Clinical Trials (CT.gov 2013c) ICTRP (ICTRP 2015c)	(Bruyniks 2016; Nappi 2015; Portman 2013; Portman 2014)
15-50310 (NCT00276094)	(Shionogi 2009a)	Clinical Trials (CT.gov 2013a) ICTRP (ICTRP 2015a)	(Bachmann 2010; Bruyniks 2016; Nappi 2015)
15-50310x (NCT01585558)	(Shionogi 2009b)	Clinical Trials (CT.gov 2013d) ICTRP (ICTRP 2015d)	(Simon 2013)
15-50312 (NCT01586364)	(Shionogi 2009c)	Clinical Trials (CT.gov 2013e) ICTRP (ICTRP 2015e)	(Simon 2014)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Bachmann G., Bouchard C., Hoppe D. et al. 2009. *Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally*. Menopause 16 (4), S. 719–727.
2. Bachmann G. A. und Komi J. O. 2010. *Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study*. Menopause 17 (3), S. 480–486.
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. Bruyniks N., Nappi R. E., Castelo-Branco C. et al. 2016. *Effect of ospemifene on moderate or severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy*. Climacteric 2016, S. 1–6.
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2014. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - Am-NutzenV)*.
6. Chen L., Ng M.-J., van der Vlugt T. H. et al. 2010. *Statistical Considerations for the Efficacy Assessment of Clinical Studies of Vulvar and Vaginal Atrophy*. Drug Information Journal 44 (5), S. 581–588.
7. ClinicalTrials.gov (CT.gov) 2013a. *Studienregistereintrag NCT00276094: A Clinical Study to Evaluate Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women*. 15-50310. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276094>, abgerufen am: 03.02.2016.
8. ClinicalTrials.gov (CT.gov) 2013b. *Studienregistereintrag NCT00566982: A Clinical Study to Evaluate the Safety of Ospemifene*. 15-50718. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566982>, abgerufen am: 03.02.2016.
9. ClinicalTrials.gov (CT.gov) 2013c. *Studienregistereintrag NCT00729469: Efficacy and Safety of Ospemifene in the Treatment of Moderate to Severe Vaginal Dryness and Vaginal Pain Associated With Sexual Activity*. 15-50821. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729469>, abgerufen am: 03.02.2016.
10. ClinicalTrials.gov (CT.gov) 2013d. *Studienregistereintrag NCT01585558: Long-Term Safety of 30 mg and 60 mg Oral Daily Dose of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women With Intact Uterus*. 15-50310X. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585558>, abgerufen am: 03.02.2016.

11. ClinicalTrials.gov (CT.gov) 2013e. *Studienregistereintrag NCT01586364: Long-Term Safety of Ospemifene 60 mg Oral Daily Dose for the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women Without a Uterus*. 15-50312. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586364>, abgerufen am: 03.02.2016.
12. Ettinger B., Hait H., Reape K. Z. et al. 2008. *Measuring symptom relief in studies of vaginal and vulvar atrophy: the most bothersome symptom approach*. *Menopause* 15 (5), S. 885–889.
13. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2007. *Studienregistereintrag 2007-002939-90: Efficacy and Long-Term Safety of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women: A 52-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study*. 15-50718. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002939-90, abgerufen am: 05.02.2016.
14. Food and Drug Administration (FDA) 2003. *Guidance for Industry, Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation*. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/>, abgerufen am: 26.02.2016.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015: Verfo*.
16. Goldstein S. R., Bachmann G. A., Koninckx P. R. et al. 2014. *Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy*. *Climacteric* 17 (2), S. 173–182.
17. Hennig M., Knoerzer D., Kupas K. et al. 2015. *Konfirmatorische Nutzenbewertung? HTA meets EMA - Methodische Spannungsfelder aus Sicht der Industrie*. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Juni 2015.
18. Higgins J. P. und Green S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]: Kap. 9.5.1 What is heterogeneity?* Verfügbar unter: <http://handbook.cochrane.org/>, abgerufen am: 01.12.2015.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. *Mirabegron - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/117/#tab/nutzenbewertung>, abgerufen am: 12.02.2016.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 23.10.2015.
21. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012. *Studienregistereintrag EUCTR2007-002939-90-FI: Efficacy and Long-Term Safety of Ospemifene in the*

- Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women: A 52-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing 60 mg Oral Daily Dose of Ospemifene with Placebo - 52 wks VVA study.* 15-50718. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002939-90, abgerufen am: 03.02.2016.
22. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015a. *Studienregistereintrag NCT00276094: Efficacy and Safety of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing Oral Ospemifene 30 and 60 Mg Daily Doses With Placebo.* 15-50310. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00276094>, abgerufen am: 03.02.2016.
23. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015b. *Studienregistereintrag NCT00566982: Efficacy and Long-Term Safety of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women: A 52-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing 60 MG Oral Daily Dose of Ospemifene With Placebo.* 15-50718. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00566982>, abgerufen am: 03.02.2016.
24. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015c. *Studienregistereintrag NCT00729469: Efficacy and Safety of Ospemifene in the Treatment of Moderate to Severe Vaginal Dryness and Vaginal Pain Associated With Sexual Activity, Symptoms of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA), Associated With Menopause: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing Oral Ospemifene 60 mg Dose With Placebo in Postmenopausal Women.* 15-50821. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00729469>, abgerufen am: 03.02.2016.
25. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015d. *Studienregistereintrag NCT01585558: Long-Term Safety of 30 mg and 60 mg Oral Daily Dose of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women With Intact Uterus: A 40 Week Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Follow-Up to Protocol 15-50310.* 15-50310X. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01585558>, abgerufen am: 03.02.2016.
26. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015e. *Studienregistereintrag NCT01586364: Long-Term Safety of Ospemifene 60 mg Oral Daily Dose for the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women Without a Uterus: A 52-Week Open-Label Follow-Up to Protocol 15-50310.* 15-50312. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01586364>, abgerufen am: 03.02.2016.
27. Kagan R., Williams R. S., Pan K. et al. 2010. *A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women.* Menopause 17 (2), S. 281–289.
28. 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.

29. 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.
30. Nappi R. E., Panay N., Bruyniks N. et al. 2015. *The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy*. Climacteric 18 (2), S. 233–240.
31. 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.
32. Portman D., Palacios S., Nappi R. E. et al. 2014. *Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial*. Maturitas 78 (2), S. 91–98.
33. Portman D. J., Bachmann G. A. und Simon J. A. 2013. *Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy*. Menopause 20 (6), S. 623–630.
34. Shionogi 2009a. *Studienbericht Studie 15-50310: Efficacy and safety of ospemifene in the treatment of vulvar and vaginal atrophy (VVA) in postmenopausal women: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study comparing oral ospemifene 30 mg and 60 mg daily doses with placebo*. Data on File.
35. Shionogi 2009b. *Studienbericht Studie 15-50310X: Long-term safety of 30 mg and 60 mg oral daily doses of ospemifene in the treatment of vulvar and vaginal atrophy (VVA) in postmenopausal women with an intact uterus: A 40 week randomized, double blind, placebo controlled, follow-up to protocol 15-50310*. Data on file.
36. Shionogi 2009c. *Studienbericht Studie 15-50312: Long-term safety of ospemifene 60 mg oral daily dose for the treatment of vulvar and vaginal atrophy (VVA) in postmenopausal women without a uterus: A 52-week open-label follow-up to protocol 15-50310*. Data on file.
37. Shionogi 2010. *Studienbericht Studie 15-50821: Efficacy and safety of ospemifene in the treatment of moderate to severe vaginal dryness and vaginal pain associated with sexual activity, symptoms of vulvar and vaginal atrophy (VVA), associated with menopause: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study comparing oral ospemifene 60 mg daily dose with placebo in postmenopausal women*. Data on file.
38. Shionogi 2011. *Studienbericht Studie 15-50718: Efficacy and Long-Term Safety of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women: A 52-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing 60 mg Oral Daily Dose of Ospemifene With Placebo*. Data on file.
39. Shionogi 2015. *Produktinformation Senshio: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand 09. Oktober 2015*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002780/WC500182775.pdf, abgerufen am: 07.03.2016.
40. Shionogi 2016a. *Berechnung der p-Werte nach Vollständigkeitsprüfung*. Data on file.

41. Shionogi 2016b. *Zusatzanalysen zu den Studien 15-50310, 15-50821, 15-50310x, 15-50312, 15-50718*. Data on file.
42. Simon J., Portman D. und Mabey, R Garn Jr 2014. *Long-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women*. *Maturitas* 77 (3), S. 274–281.
43. 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.
44. Simon J. A., Lin V. H., Radovich C. et al. 2013. *One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus*. *Menopause* 20 (4), S. 418–427.
45. Simon J. A., Reape K. Z., Wininger S. et al. 2008. *Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of synthetic conjugated estrogens B for the treatment of vulvovaginal atrophy in healthy postmenopausal women*. *Fertil Steril* 90 (4), S. 1132–1138.
46. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. *J Med Libr Assoc* 94 (4), S. 451–455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-99: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2016	
Zeitsegment	1988 bis Woche 05/2016	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Atrophic Vaginitis.af.	270
2	Atrophic Vulvovaginitis.af.	13
3	(Vulv\$ adj2 atrop\$).af.	406
4	exp vagina atrophy/	1594
5	exp atrophic vaginitis/	132
6	vagin\$ adj2 atrop\$.af.	2259
7	VVA.af.	311
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2557
9	Senshio.af.	0
10	Ophena.af.	10
11	Osphena.af.	21
12	exp ospemifene/	258
13	(FC-1271a or FC1271a or FC 1271a).af.	28
14	ospem\$.af.	278
15	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	281
16	random*.tw.	999666
17	double-blind*.tw.	140398
18	placebo.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	315070
19	16 or 17 or 18	1175554
20	8 and 15 and 19	72
21	limit 20 to (english or german)	72

Tabelle 4-100: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R))	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2016	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Atrophic Vaginitis.af.	174
2	Atrophic Vulvovaginitis.af.	6
3	(Vulv\$ adj2 atrophy).af.	268
4	exp atrophic vaginitis/	23
5	vagin\$ adj2 atrop\$.af.	889
6	VVA.af.	249
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	1224
8	randomized.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	625809
9	randomised.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	71768
10	random\$.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	999753
11	placebo.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	171338
12	randomized controlled trial.pt.	405370
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	1044987
14	Senshio.af.	0
15	Ophena.af.	1
16	Osphena.af.	4
17	(FC-1271a or FC1271a or FC 1271a).af.	9
18	ospem\$.af.	118
19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	119

20	8 and 13 and 19	15
21	limit 20 to (english or german)	15

Tabelle 4-101: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2016	
Zeitsegment	2005 bis Dezember 2015	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Atrophic Vaginitis.af.	36
2	Atrophic Vulvovaginitis.af.	0
3	(Vulv\$ adj2 atop\$).af.	70
4	exp atrophic vaginitis/	1
5	(vagina\$ adj2 atop\$).af.	213
6	exp Vulvovaginitis/	254
7	VVA.af.	33
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	499
9	Senshio.af.	0
10	Ophena.af.	0
11	Osphena.af.	0
12	(FC-1271a or FC1271a or FC 1271a).af.	2
13	ospem\$.af.	44
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	44
15	8 AND 14	34

Tabelle 4-102: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2016	
Zeitsegment	2005 bis 29. Januar 2016	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Atrophic Vaginitis.af.	14
2	Atrophic Vulvovaginitis.af.	0
3	(Vulv\$ adj2 atrop\$).af.	6
4	vagin\$ atrop\$.af.	23
5	VVA	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	33
7	Senshio.af.	0
8	Ophena.af.	0
9	Osphena.af.	0
10	(FC-1271a or FC1271a or FC 1271a).af.	1
11	ospem\$.af.	5
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	5
13	6 and 12	2

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-103: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Datenbank	ClinicalTrials.gov
Homepage	www.clinicaltrials.gov
Suchstrategie	Senshio or Ophena or Ospemifene or FC-1271a or FC1271a or FC 1271a
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2015
Treffer	FC-1271a: 8 Studien; ospemifene: 8 Studien

Tabelle 4-104: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Datenbank	EU-CTR
Homepage	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Senshio
Suchstrategie	Senshio
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	0
Homepage	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Osphena
Suchstrategie	Osphena
Filter	Keiner
Recherche vom	05.02.2016
Treffer	0
Homepage	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Ophena
Suchstrategie	Ophena
Filter	Keiner
Recherche vom	05.02.2016
Treffer	1
Homepage	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Ospemifene
Suchstrategie	Ospemifene
Filter	Keiner
Recherche vom	05.02.2016
Treffer	3
Homepage	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=FC-1271a
Suchstrategie	FC-1271a
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	0
Homepage	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=FC1271a
Suchstrategie	FC1271a
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	0
Homepage	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=FC+1271a
Suchstrategie	FC 1271a

Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	0

Tabelle 4-105: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Datenbank	PharmNet.Bund
Homepage	www.pharmnet-bund.de
Suchstrategie	((((TI=Senshio? OR CTILAY=Senshio? OR CTABBRTI=Senshio?) AND GIMAINOBJ=Senshio?) AND (MEDPROD:MPCODE="Senshio"? OR MEDPROD:MPNAME="Senshio"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="Senshio"?)) AND FT=Senshio?
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	0
Suchstrategie	((((TI=Ophena? OR CTILAY=Ophena? OR CTABBRTI=Ophena?) AND GIMAINOBJ=Ophena?) AND (MEDPROD:MPCODE="Ophena"? OR MEDPROD:MPNAME="Ophena"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="Ophena"?)) AND FT=Ophena?
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	0
Suchstrategie	((((TI=Ospemifene? OR CTILAY=Ospemifene? OR CTABBRTI=Ospemifene?) AND GIMAINOBJ=Ospemifene?) AND (MEDPROD:MPCODE="Ospemifene"? OR MEDPROD:MPNAME="Ospemifene"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="Ospemifene"?)) AND FT=Ospemifene?
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	0
Suchstrategie	((((TI=FC-1271a? OR CTILAY=FC-1271a? OR CTABBRTI=FC-1271a?) AND GIMAINOBJ=FC-1271a?) AND (MEDPROD:MPCODE="FC-1271a"? OR MEDPROD:MPNAME="FC-1271a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="FC-1271a"?)) AND FT=FC-1271a?
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	0
Suchstrategie	((((TI=FC1271a? OR CTILAY=FC1271a? OR CTABBRTI=FC1271a?) AND GIMAINOBJ=FC1271a?) AND (MEDPROD:MPCODE="FC1271a"? OR MEDPROD:MPNAME="FC1271a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="FC1271a"?)) AND FT=FC1271a?
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	0
Suchstrategie	((((TI=FC 1271a? OR CTILAY=FC 1271a? OR CTABBRTI=FC 1271a?) AND GIMAINOBJ=FC 1271a?) AND (MEDPROD:MPCODE="FC 1271a"? OR MEDPROD:MPNAME="FC 1271a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="FC

	1271a"?) AND FT=FC 1271a?
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	0
Suchstrategie	(((((((TI=?Ospemifene? OR CTILAY=?Ospemifene? OR CTABBRTI=?Ospemifene?) AND (ASUINN=?"Ospemifene"? OR ASUSUPPCODE=?"Ospemifene"? OR ASUODESCNAME=?"Ospemifene"?)) AND FT=?Ospemifene?) AND (MEDPROD:MPCODE=?"Ospemifene"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ospemifene"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ospemifene"?)) AND (TI=?Senshio? OR CTILAY=?Senshio? OR CTABBRTI=?Senshio?)) AND (ASUINN=?"Senshio"? OR ASUSUPPCODE=?"Senshio"? OR ASUODESCNAME=?"Senshio"?)) AND FT=?Senshio?) AND (MEDPROD:MPCODE=?"Senshio"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Senshio"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Senshio"?)
Filter	Keiner
Recherche vom	04.02.2016
Treffer	0
Suchstrategie	(((((((TI=?Ophena? OR CTILAY=?Ophena? OR CTABBRTI=?Ophena?) AND (ASUINN=?"Ophena"? OR ASUSUPPCODE=?"Ophena"? OR ASUODESCNAME=?"Ophena"?)) AND FT=?Ophena?) AND (MEDPROD:MPCODE=?"Ophena"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ophena"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ophena"?)) AND (TI=?FC-1271a? OR CTILAY=?FC-1271a? OR CTABBRTI=?FC-1271a?)) AND (ASUINN=?"FC-1271a"? OR ASUSUPPCODE=?"FC-1271a"? OR ASUODESCNAME=?"FC-1271a"?)) AND FT=?FC-1271a?) AND (MEDPROD:MPCODE=?"FC-1271a"? OR MEDPROD:MPNAME=?"FC-1271a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"FC-1271a"?)
Filter	Keiner
Recherche vom	04.02.2016
Treffer	0
Suchstrategie	(((GITHERAREAID=?"atrophic vaginitis"? AND GITHERAREAID=?"atrophic vulvovaginitis"?) AND GITHERAREAID=?"vulvovaginale atrophy"?) AND GITHERAREAID=?"vagina atrophy"?) AND GITHERAREAID=?"VVA"?)
Filter	Keiner
Recherche vom	04.02.2016
Treffer	0
Suchstrategie	(((FT=?atrophic vaginitis? AND FT=?atrophic vulvovaginitis?) AND FT=?vulvovaginale atrophy?) AND FT=?vagina atrophy?) AND FT=?VVA?
Filter	Keiner
Recherche vom	04.02.2016
Treffer	0

Tabelle 4-106: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Datenbank	WHO ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Suchstrategie	Senshio or Ophena or Ospheña or Ospemifene or FC-1271a or FC1271a or FC 1271a
Filter	Keiner
Recherche vom	03.02.2016
Treffer	14 Treffer zu 11 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden 20 Dokumente im Volltext gesichtet, von denen acht als relevant befunden wurden. Zwölf Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen und sind im Folgenden mit dem Ausschlussgrund aufgeführt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits im Titel- / Abstractscreening ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

1. Constantine GD, Goldstein SR und Archer DF 2015. *Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program*. Menopause 22(1), S. 36-43

Ausschlussgrund: A6 erfüllt.

2. Constantine G., Graham S., Portman D.J., Rosen R.C. und Kingsberg S.A. 2015. *Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: Results of a randomized, placebo-controlled trial*. Climacteric. 18(2), S. 226-232

Ausschlussgrund: A6 erfüllt.

3. Cui Y., Zong H., Yan H., Li N., Zhang Y. 2014. *The efficacy and safety of ospemifene in treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a systematic review and meta-analysis*. The journal of sexual medicine. 11 (2) (pp 487-497), 2014.

Ausschlussgrund: A6 erfüllt.

4. Wurz G.T., Kao C.-J. und DeGregorio M.W. 2014. *Safety and efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy due to menopause*. Clinical Interventions in Aging. 9, S. 1939-1950

Ausschlussgrund: A2, A6 und A7 erfüllt.

5. McLendon A.N., Clinard V.B. und Woodis C.B. 2014. *Ospemifene for the treatment of vulvovaginal atrophy and dyspareunia in postmenopausal women*. Pharmacotherapy. 34(10), S. 1050-1060

Ausschlussgrund: A6 erfüllt.

6. Pinkerton J.A.V., Archer D.F., Graham S. und Constantine G.D. 2014. *Effect of ospemifene on vasomotor symptoms in postmenopausal women*. Menopause. Conference: 25th Annual Meeting of the North American Menopause Society, NAMS 2014 Washington, DC United States. Conference Publication: (var.pagings). 21(12), S. 1359

Ausschlussgrund: A6 und A8 erfüllt.

7. Constantine G.D., Kagan R., Berga S., Graham S. und Archer D.F. 2014. *Ospemifene improved the severity of vulvar and vaginal atrophy symptoms in postmenopausal women in phase 3 randomized, placebo-controlled trials*. Menopause. Conference: 25th Annual Meeting of the North American Menopause Society, NAMS 2014 Washington, DC United States. Conference Publication: (var.pagings). 21(12), S. 1332

Ausschlussgrund: A6 erfüllt.

8. Ginger C. und Graham S. 2014. *Ospemifene improves objective measures of vulvar and vaginal atrophy (VVA)*. Climacteric. Conference: 14th World Congress on the Menopause Cancun Mexico. Conference Publication: (var.pagings). 17, S. 64

Ausschlussgrund: A6 und A8 erfüllt.

9. Portman D. 2013. *Vulvar and vaginal atrophy: efficacy outcome of gynecological efficacy assessment for visual evaluation of the vagina in phase 3 studies of oral ospemifene*. Conference: 12th Annual Meeting of the International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH 2013 New Orleans, LA United States. Conference Publication: (var.pagings). 10, S. 166

Ausschlussgrund: A8 erfüllt.

10. Komi J., Lankinen K.S., DeGregorio M., Heikkinen J., Saarikoski S., Tuppurainen M., Halonen K., Lammintausta R., Vaananen K., Ylikorkala O. und Erkkola R. 2006. *Effects of ospemifene and raloxifene on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women*. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 24(4), S. 314-318

Ausschlussgrund: A2, A4 und A8 erfüllt.

11. Komi J., Lankinen K.S., Harkonen P., DeGregorio M.W., Voipio S., Kivinen S., Tuimala R., Vihtamaki T., Vihko K., Ylikorkala O. und Erkkola R. 2005. *Effects of*

ospemifene and raloxifene on hormonal status, lipids, genital tract, and tolerability in postmenopausal women. Menopause. 12(2), S. 202-209

Ausschlussgrund: A2, A4 und A8 erfüllt.

12. Kagan R., Portman D., Archer D.F., Graham S., Constantive G.D. 2014. *Responder analysis of ospemifene treatment for vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women in phase 3 randomized, placebo-controlled trial*. Conference: 25th Annual Meeting of the North American Menopause Society, NAMS 2014 Washington, DC United States. Publication: (var.pagings). 21 (12) (pp 1332), 2014

Ausschlussgrund: A6 erfüllt.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 31 Treffer.

Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studien 15-50718, 15-50821, 15-50310, 15-50310x, 15-50312 (Abschnitt 4.3.1.1.3) ausgeschlossen. Die eingeschlossene Studie 15-50718 wurde in fünf Registereinträgen, die eingeschlossene Studie 15-50821 wurde in drei Registereinträgen, die eingeschlossene Studie 15-50310 wurde in drei Registereinträgen, die eingeschlossene Studie 15-50310x wurde in drei Registereinträgen und die eingeschlossene Studie 15-50312 wurde in drei Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert.

Drei weitere Registereinträge beziehen sich auf die Studie 3555, die vor Einschluss der Patienten abgebrochen wurde. Drei weitere Studienregistereinträge beziehen sich auf die Studie 151710231, die aktuell Patienten rekrutiert. Drei weitere Registereinträge beziehen sich auf die Studie 15-50615, die das Einschlusskriterium postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer VVA verletzen. Fünf weitere Studienregistereinträge beziehen sich auf die Studie 15-50717, die das Einschlusskriterium Ospemifen (Senshio[®]) 60 mg verletzen.

Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 14 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinical Trials 2013a. *Studienregistereintrag NCT00630539: A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women*. Studiennummer des Sponsors: 15-50717. Shionogi|Hormos Medical|QuatRx Pharmaceuticals|Shionogi Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630539>, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: Duplikat/ E2 nicht erfüllt

2. Clinical Trials 2013b. *Studienregistereintrag NCT00630539: A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women*. Studiennummer des Sponsors: 15-50717. Shionogi|Hormos Medical|QuatRx Pharmaceuticals|Shionogi Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630539>, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt

3. Clinical Trials 2014a. *Studienregistereintrag NCT02010580: Effects of Ospemifene on Pelvic Vascularity and Blood Flow*. Studiennummer des Sponsors: 3555. University of Oklahoma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010580>, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: Duplikat/Die Studie wurde vor Einschluss der Patienten abgebrochen

4. Clinical Trials 2014b. *Studienregistereintrag NCT02010580: Effects of Ospemifene on Pelvic Vascularity and Blood Flow*. Studiennummer des Sponsors: 3555. University of Oklahoma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010580>, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: Die Studie wurde vor Einschluss der Patienten abgebrochen

5. Clinical Trials 2015a. *Studienregistereintrag NCT02638337: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Ospemifene in Patients With Moderate to Severe Vaginal Dryness Due to Menopause*. Studiennummer des Sponsors: 151710231. Shionogi|Shionogi Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638337>, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: Duplikat/Laufende Studie

6. Clinical Trials 2015b. *Studienregistereintrag NCT02638337: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Ospemifene in Patients With Moderate to Severe Vaginal Dryness Due to Menopause*. Studiennummer des Sponsors: 151710231. Shionogi|Shionogi Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638337>, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: Laufende Studie

7. EU Clinical Trials Register 2006a. *Studienregistereintrag 2006-005071-17: Preliminary efficacy of Ophena™ (ospemifene) in the treatment of vasomotor symptoms associated with the menopause: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.* Studiennummer des Sponsors: 15-50615. Hormos Medical Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005071-17, abgerufen am: 05.02.2016.

Ausschlussgrund: Duplikat/ E1 nicht erfüllt

8. EU Clinical Trials Register 2006b. *Studienregistereintrag 2006-005071-17: Preliminary efficacy of Ophena™ (ospemifene) in the treatment of vasomotor symptoms associated with the menopause: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.* Studiennummer des Sponsors: 15-50615. Hormos Medical Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005071-17, abgerufen am: 05.02.2016.

Ausschlussgrund: Duplikat/ E1 nicht erfüllt

9. EU Clinical Trials Register 2007. *Studienregistereintrag 2007-002372-33: Efficacy and Safety of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women: A Phase II dose ranging, 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Paral...* Studiennummer des Sponsors: 15-50717. Hormos Medical Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002372-33, abgerufen am: 05.02.2016.

Ausschlussgrund: Duplikat/ E2 nicht erfüllt

10. ICTRP 2012a. *Studienregistereintrag EUCTR2006-005071-17-FI: "Preliminary efficacy of Ophena™ (ospemifene) in the treatment of vasomotor symptoms associated with the menopause: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study - Hotflash-study".* Studiennummer des Sponsors: 15-50615. Hormos Medical Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005071-17, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

11. ICTRP 2012b. *Studienregistereintrag EUCTR2007-002372-33-FI: Efficacy and Safety of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women: A Phase II dose ranging, 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing Oral Ospemifene 5 mg, 15 mg and 30 mg Daily Doses with Placebo - VVA-study.* Studiennummer des Sponsors: 15-50717. Hormos

Medical Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002372-33, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: Duplikat/ E2 nicht erfüllt

12. ICTRP 2015a. *Studienregistereintrag NCT00630539: Efficacy and Safety of Ospemifene in the Treatment of Vulvar and Vaginal Atrophy (VVA) in Postmenopausal Women: A Phase II Dose Ranging, 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing Oral Ospemifene 5 mg, 15 mg and 30 mg Daily Doses With Placebo*. Studiennummer des Sponsors: 15-50717. Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00630539>, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: Duplikat/ E2 nicht erfüllt

13. ICTRP 2015b. *Studienregistereintrag NCT02010580: The Effects of Vaginal Ospemifene on Pelvic Organ Vascularity and Blood Flow in Postmenopausal Women*. Studiennummer des Sponsors: 3555. University of Oklahoma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02010580>, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: Duplikat/Die Studie wurde vor Einschluss der Patienten abgebrochen

14. ICTRP 2015c. *Studienregistereintrag NCT02638337: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ospemifene in Patients With Moderate to Severe Vaginal Dryness, a Symptom of Vulvovaginal Atrophy (VVA) Due to Menopause*. Studiennummer des Sponsors: 151710231. Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02638337>, abgerufen am: 03.02.2016.

Ausschlussgrund: Duplikat/Laufende Studie

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-50310

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Ziel:</u> Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ospemifen 30 mg und 60 mg zur Behandlung der vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Ospemifen 30 mg vs. Ospemifen 60 mg vs. Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab fünf Änderungen des Protokolls:</p> <p>Änderung 1 (04. Januar 2006; vor Studienbeginn):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die Pap-Tests nach Klassifizierung des Bethesda Systems (2001) ausgewertet wurden und Ausschluss der Klassifikation Niedriggradige squamöse intraepitheliale Läsion (LSIL) • Die Stelle für den Scheidenabstrich wurde vom oberen Drittel auf das mittlere Drittel der lateralen Scheidenwand geändert <p>Änderung 2 (20. Januar 2006):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine zusätzliche Serumprobe des Ospemifen-Talspiegels wurde bei der vierten Visite (Woche 12) entnommen <p>Änderung 3 (14. April 2006):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das zulässige Zeitfenster für das Screening wurde auf 42 Tage verlängert • Es wurde festgelegt, dass die transvaginale Ultraschalluntersuchung vor der Endometriumbiopsie erfolgen musste • Klarstellung, dass die Endometriumbiopsie von mindestens zwei Pathologen vor der Randomisierung begutachtet werden musste • Klarstellung, dass die Messung der Dicke der Gebärmutter-schleimhaut zu den Auswahlkriterien zählt • Anpassung der Anforderung: Der Zeitpunkt für das Auswaschen von Mitteln mit estrogenem vaginalen Effekt wurde auf den Beginn des Screenings gelegt, statt auf den Zeitpunkt der Randomisierung • Änderung der Zeitspanne für die Angabe der Begleitmedikation von 30 Tagen vor Randomisierung auf 30 Tage vor dem Screening, um sicherzustellen, dass alle ausschließenden Produkte berücksichtigt wurden <p>Änderung 4 (13. Juli 2006):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Einschlusskriterium #2 (Alter bei Randomisierung) wurde wie folgt geändert: Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Altersuntergrenze für die Teilnahme an der Studie wurde auf 40 Jahre herabgesetzt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anforderung, dass Raloxifen zu den auszuschließenden Medikationen gehört • Vorschriften für die Behandlung von Patientinnen mit Harnwegsinfekt wurden eingeführt • Überarbeitung des statistischen Analyseteils nach Prüfung und Beratung durch die FDA <p>Änderung 5 (24. April 2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lockerung eines Ausschlusskriteriums: Patientinnen, die bis zu 14 alkoholische Getränke pro Woche konsumierten, durften an der Studie teilnehmen • Lockerung eines Ausschlusskriteriums: Patientinnen, deren Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mindestens 30 Tage zurücklag, durften an der Studie teilnehmen • Die Erwartung, dass mindestens 50 % der Patientinnen einen intakten Uterus hatten, wurde verworfen • Eine gründliche Überarbeitung des statistischen Analyseteils nach Empfehlungen der FDA, einschließlich der Stichprobengröße und Power • Ergänzung einer Responder Analyse als der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt <p>Hinzu kommt eine Änderung in den geplanten Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Tabelle mit den histologischen Endometrium-Charakteristika bei Intent-to-treat (ITT)-Patientinnen mit einem intakten Uterus bei Baseline und in Woche 12 wurde hinzugefügt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme und Bereitschaft, alle erforderlichen Studienvisiten und -abläufe einzuhalten • Frauen im Alter von 40 bis 80 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung • Patientinnen galten als postmenopausal, wenn: <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 12 Monate seit der letzten spontanen Regelblutung vergangen waren oder - Eine Eierstockentfernung mit oder ohne Hysterektomie mindestens sechs Wochen zurücklag oder - Eine Hysterektomie mit intakten Eierstöcken und einem Follikel stimulierenden Hormon (FSH) Spiegel ≥ 40 IU/L vorlag • Dokumentation einer unauffälligen Mammographie (beim Screening oder innerhalb von neun Monaten vor der Randomisierung) und einer regulären klinischen Brustuntersuchung beim Screening • Vorliegen der folgenden Kriterien für VVA:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 5 % oder weniger oberflächliche Zellen, welche durch den Reifungsindex beim Scheidenabstrich bestätigt wurden - Mindestens ein mittelschweres bis schweres Symptom der VVA - Vaginaler pH-Wert größer als 5,0 <p>Ausschlusskriterien:</p> <p><u>Patientinnen mit intaktem Uterus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dicke der Gebärmutter Schleimhaut (Doppelschicht) ≥ 4 mm beim Endometrium-Ultraschall beim Screening, die von der Bewertung des zentralen Ultraschallkernlabors ermittelt wurde • Nachweis von Hyperplasie, Krebs oder anderer Pathologie aus der Endometriumbiopsie • Vorliegen eines krankhaften Ergebnisses eines Pap-Tests beim Screening, nach Klassifizierung des Bethesda Systems (2001) • Uterusblutung unbekanntes Ursprungs • Uteruspolypen <p><u>Patientinnen mit oder ohne intaktem / n Uterus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaginale Infektion, für die Medikation erforderlich ist • Klinisch relevante auffällige Ergebnisse bei der körperlichen Untersuchung • Body Mass Index (BMI) ≥ 37 • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder pflanzliche Therapien mit angenommenen klinisch relevanten vaginalen Estrogeneffekten innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Screening-Visite • Gebrauch lokaler vaginaler Hormonprodukte innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Screening-Visite • Erhalt von oralem oder transdermalestem Estrogen und / oder einer Progestin-Therapie innerhalb von 60 Tagen vor der ersten Screening-Visite • Erhalt von Gestagenimplantaten oder einer alleinigen Estrogen Injektionstherapie innerhalb von 90 Tagen vor der ersten Screening-Visite • Erhalt von Estrogen-Pellet Therapie oder Progestin Injektionstherapie innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Screening-Visite • Erhalt von Geschlechtshormonen oder Medikamenten, welche einen klinisch signifikanten Einfluss auf die Geschlechtshormone haben könnten, innerhalb von 60 Tagen vor der ersten Screening-Visite (einschließlich des oralen Verhütungsmittels und Raloxifen [Evisata[®]]) • Systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg • Klinisch auffällige Laborwerte und / oder Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartataminotransferase [AST] von mehr als dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zweifachen der oberen Grenze des Normalwertes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterozygoter oder homozygoter Träger der Faktor-V-Leiden-Mutation (Test bei Screening) • Klinisch relevanter krankhafter gynäkologischer Untersuchungsbefund ausschließlich des Anzeichens der vaginalen Atrophie • Klinisch relevantes krankhaftes EKG bei Screening • Verdacht auf Malignität in der Mammographie oder einer anderen medizinischen Untersuchung oder Befund in der Vergangenheit innerhalb der letzten zehn Jahre (einschließlich Basalzellkarzinom) • Konsum von mehr als 14 alkoholhaltigen Getränken pro Woche (ein Getränk entspricht 1,5 Unze Spirituosen, 12 Unze Bier oder 5 Unze Wein) • Aktuelle oder vorangegangene schwere Nieren- oder Leberbeeinträchtigung • Thromboembolische Erkrankungen oder Blutgerinnungsstörung zu Studienbeginn oder in der Vorgeschichte • Einnahme von Heparin, Itraconazol, Ketoconazol oder Fingerhut-Alkaloiden • Teilnahme an einer anderen klinischen Interventionsstudie innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Körperliche oder mentale Verfassung, die nach Ansicht der Versuchsleitung die Fähigkeit der Testperson beeinträchtigt, die Anweisungen der Studie zu befolgen • Vorherige Teilnahme an dieser oder einer anderen Studie mit dem Wirkstoff Ospemifen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde an 83 Standorten in den USA durchgeführt. Davon haben 76 Standorte mindestens eine Patientin randomisiert.</p> <p>Sponsor der Studie war QuatRx Pharmaceuticals Company.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patientinnen wurden nach einem 1:1:1 Randomisierungsschema einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsgruppe 1 (Studienmedikation): Ospemifen 30 mg Filmtablette und nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien • Behandlungsgruppe 2 (Studienmedikation): Ospemifen 60 mg Filmtablette und nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien • Placebo Tablette und nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien <p>Zur Wahrung des Doppelblindcharakters unterschieden sich die Filmtabletten mit aktivem Wirkstoff (Ospemifen 30 mg und 60 mg) und mit Placebo in Aussehen und Verpackung nicht voneinander.</p> <p>Die Patientinnen nahmen über einen Zeitraum von zwölf Wochen jeden Morgen eine Dosis (eine Tablette) der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>Studienmedikation zur Mahlzeit ein. Die Patientinnen wurden angewiesen, die vaginalen Lubrikanzien (K-Y[®] Brand Jelly) nach Bedarf anzuwenden und die Anwendung im Behandlungstagebuch zu protokollieren.</p> <p>Die erste Dosis der Studienmedikation wurde im Klinikum während der zweiten Visite verabreicht. Als Studienmedikation wurde jeder Patientin eine Flasche mit 100 Tabletten sowie eine Tube vaginaler Lubrikanzien bei der Randomisierung zur Verfügung gestellt. Die Studienmedikation war ausreichend für den gesamten zwölfwöchigen Einnahmezeitraum zu Hause. Die Lubrikanzien wurden nach Bedarf angewendet und auf Wunsch der Patientin wieder zur Verfügung gestellt.</p>												
6	Zielkriterien													
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Die folgenden Untersuchungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:</p> <table border="1" data-bbox="699 786 1305 1133"> <thead> <tr> <th data-bbox="699 786 884 831">Visite</th> <th data-bbox="884 786 1305 831">Zeitpunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="699 831 884 909">1</td> <td data-bbox="884 831 1305 909">Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Tag 1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="699 909 884 954">2</td> <td data-bbox="884 909 1305 954">Randomisierung (Tag 1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="699 954 884 999">3</td> <td data-bbox="884 954 1305 999">Woche 4 ± fünf Tage</td> </tr> <tr> <td data-bbox="699 999 884 1043">4</td> <td data-bbox="884 999 1305 1043">Woche 12 ± fünf Tage</td> </tr> <tr> <td data-bbox="699 1043 884 1133">5</td> <td data-bbox="884 1043 1305 1133">Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</td> </tr> </tbody> </table> <p>Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul data-bbox="746 1223 1394 1671" style="list-style-type: none"> • Änderung des prozentualen Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von der Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung des prozentualen Anteils der Superfizialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von der Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung des vaginalen pH-Werts von der Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung der aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA (vaginale Trockenheit oder vaginaler Schmerz bei sexueller Aktivität) von der Baseline (Randomisierung) bis Woche 12 <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul data-bbox="746 1727 1394 1984" style="list-style-type: none"> • Änderung des Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex von der Baseline (Screening) bis Woche 4 • Änderung des Anteils der Superfizialzellen des Reifungsindex von der Baseline (Screening) bis Woche 4 • Änderung des vaginalen pH-Werts von der Baseline (Screening) bis Woche 4 	Visite	Zeitpunkt	1	Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Tag 1)	2	Randomisierung (Tag 1)	3	Woche 4 ± fünf Tage	4	Woche 12 ± fünf Tage	5	Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Visite	Zeitpunkt													
1	Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Tag 1)													
2	Randomisierung (Tag 1)													
3	Woche 4 ± fünf Tage													
4	Woche 12 ± fünf Tage													
5	Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Intensität des einzelnen MBS (ausschließlich vaginaler Trockenheit und vaginalem Schmerz bei sexueller Aktivität in Woche 12) von der Baseline (Randomisierung) bis Woche 4 und Woche 12 • Änderung der Intensität der Kombination des MBS von der Baseline (Randomisierung) bis Woche 4 und Woche 12 • Änderung der Intensität der Symptome der VVA von der Baseline (Randomisierung) bis Woche 4 und Woche 12 bei Patientinnen mit Angabe der mittelschweren bis schweren Symptome zu Baseline • Änderung der Intensität der Symptome der VVA von Baseline (Randomisierung) bis Woche 4 und Woche 12 • Änderung des Reifungswertes von Baseline (Screening) bis Woche 4 und Woche 12 • Anteil der Responder in Woche 12 • Änderung der visuellen vaginalen Auswertung (durch gynäkologische Untersuchung) von Baseline (Screening) bis Woche 4 und Woche 12 • Änderung der Serum-Hormone von Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung der Harnwegs-Symptome von Baseline (Screening) bis Woche 4 und Woche 12 • Häufigkeit der Anwendung der Lubrikanzien <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Pap-Abstrich • Endometriumshistologie • Endometriumsdichte • Gynäkologische Untersuchung • Brustpalpation • Mammographie • Körperliche Untersuchung • 12-Kanal-EKG • Klinische Sicherheit: Laboruntersuchungen (einschließlich Serumlipidspiegel und Gerinnungsparameter) • Vitalparameter • Gewicht und Größe (BMI) • Behandlungscompliance • Häufigkeit und Begründung für vorzeitigen Studienabbruch
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht relevant.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Grundlage für die Fallzahlbestimmung beruhte auf den folgenden Annahmen der Co-primären Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinsichtlich der Parabasalzellen wurde eine Differenz zwischen der Behandlung (mit Ospemifen) und Placebo von 20 % mit einer Standardabweichung (SD) von 40,3 % sowie einer Power von >99 % geschätzt. Die Differenz und SD basierten auf den Ergebnissen einer Phase II Studie mit Ospemifen • Hinsichtlich der Superficialzellen wurde eine Differenz zwischen der Behandlung (mit Ospemifen) und Placebo von 0,5 % mit einer SD von 12,4 % sowie einer Power von 98 % geschätzt. Die Differenz und SD basierten auf den Ergebnissen einer Phase II Studie mit Ospemifen und den veröffentlichten Daten für Lasofoxifen • Hinsichtlich des vaginalen pH-Wertes wurde eine Differenz zwischen der Behandlung (mit Ospemifen) und Placebo von 0,5 mit einer SD von 1,1 sowie einer Power von 99 % geschätzt. Die Differenz basierte auf den veröffentlichten Daten für Lasofoxifen, und die Schätzung der SD basierte auf den vorläufigen verblindeten Daten dieser Studie • Hinsichtlich des Schweregrads der stärksten Symptome der VVA wurde eine Differenz zwischen der Behandlung (mit Ospemifen) und Placebo von 0,4 mit einer SD von 0,94 sowie einer Power von 81 % geschätzt. Es wurde angenommen, dass etwa 40 % der Patientinnen vaginale Trockenheit als das störendste Symptom der VVA angaben. Die Differenz basierte auf den veröffentlichten Daten für Lasofoxifen und die Schätzung der SD basierte auf den vorläufigen, verblindeten Daten dieser Studie <p>Es wurde ein zweiseitiges α-Niveau von 5 % und eine Dropout Rate von 15 % festgelegt. Die Power wurde mit Hilfe der NQuery Advisor 6.1 Software berechnet.</p> <p>Auf Grundlage der getroffenen Annahmen ergab sich eine notwendige Fallzahl von 795 Patientinnen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht relevant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Randomisierungscode war computergeneriert. Dabei wurde nach Status des Uterus stratifiziert und dann in drei Blöcke aufgeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patientinnen wurden nach einem Randomisierungsschema von 1:1:1 einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt (Ospemifen 30 mg vs. Ospemifen 60 mg vs. Placebo). Dabei wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit intaktem Uterus • Patientinnen ohne intakten Uterus
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Firma Dow Pharmaceutical Sciences erzeugte die dreistelligen Randomisierungscode, etikettierte und verteilte die Studienmedikation an die Standorte. Die Etiketten waren mit einer Randomisierungsnummer, die zugleich als Patientenummer verwendet wurde, beschriftet. Die Standorte verteilten entsprechend der Stratifizierung die Medikation in aufsteigender Reihenfolge.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Verteilung der Studienmedikation an die Standorte wurde von Dow Pharmaceutical Sciences durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patientinnen und alle Personen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet. Die Studienmedikamente mit aktivem Wirkstoff unterschieden sich in Aussehen und Verpackung nicht von Placebo. Ein Etikett mit Art der Medikation (Placebo oder aktiver Wirkstoff) war auf dem Fläschchen angebracht, das in Notfallsituationen zur Entblindung abgekratzt werden konnte. Während der Studie wurden keine Notfallsituationen, für die eine Entblindung notwendig gewesen wäre, gemeldet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ospemifen und Placebo wurden als identisch aussehende Filmtabletten verabreicht. Die Verpackung war ebenfalls identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Änderung der Parabasalzellen, Änderung der Superficialzellen und Änderung des vaginalen pH-Wertes seit Baseline, die als Response definiert wurden, wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) ausgewertet. Das Modell enthielt die Baselinewerte als Kovariate und Behandlungen, Status des Uterus sowie Studienzentren als fixe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Effekte. Aufgrund der starken Verletzung der Annahmen der ANCOVA wurde ein nicht-parametrisches Verfahren (Rang-basierte Analyse der Varianz) durchgeführt und nach Studienzentren und Status des Uterus separat stratifiziert.</p> <p>Änderung des Schweregrads der einzelnen und der kombinierten störendsten Symptome, Änderung des Schweregrads der Symptome der VVA, Änderung des Schweregrads der Symptome der VVA bei Patientinnen mit Angabe der mittelschweren bis schweren Symptome bei Baseline und Anteil der Responder in Woche 12 wurden anhand eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Tests mit row mean scores untersucht, der nach Studienzentren und Status des Uterus adjustiert wurde.</p> <p>Eine deskriptive Zusammenfassung einschließlich der Änderungen seit Baseline wurde für die visuelle vaginale Auswertung (durch gynäkologische Untersuchung), die Serum-Hormone und Harnwegs-Symptome auf Basis der beobachtbaren Werte zu jedem bestimmten Zeitpunkt erstellt.</p> <p>Eine deskriptive Zusammenfassung der Häufigkeit der Anwendung der Lubrikanzien pro Woche wurde erstellt.</p> <p>Fehlende Werte bei den Wirksamkeitsanalysen wurden mit Hilfe des last-observation-carried-forward (LOCF) Verfahrens imputiert. Bei fehlenden Werten während der Behandlung wurden die Baselinewerte fortgeschrieben.</p> <p>Alle statistischen Analysen wurden mit der SAS[®] Version 8.2 durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die ANCOVA Modelle wurde die Annahme zum Signifikanzniveau 5 % getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalverteilung der Residuen • Homogenität der Varianzen • Gleichheit der Steigungen zwischen den Behandlungsgruppen <p>Bei starker Verletzung der Annahmen wurde eine Rang-basierte Analyse der Varianz durchgeführt, die nach Studienzentren und Status des Uterus separat stratifiziert wurde.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-55.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Ospemifen 30 mg: N=282 Ospemifen 60 mg: N=276 Placebo: N=268</p> <p>b) Ospemifen 30 mg: N=282 Ospemifen 60 mg: N=276 Placebo: N=268</p> <p>c) Ospemifen 30 mg: N=282</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ospemifen 60 mg: N=276 Placebo: N=268
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Ospemifen 30 mg:</p> <p>Patientenwunsch abzubrechen / Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme: N=14 (5,0 %)</p> <p>Lost to Follow-up: N=8 (2,8 %)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: N=15 (5,3 %)</p> <p>Schwere Protokollverletzung: N=11 (3,9 %)</p> <p>Begleitmedikation: N=0 (0 %)</p> <p>Non-Compliance: N=3 (1,1 %)</p> <p>Andere Gründe: N=6 (2,1 %)</p> <p>Ospemifen 60 mg:</p> <p>Patientenwunsch abzubrechen / Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme: N=14 (5,1 %)</p> <p>Lost to Follow-up: N=6 (2,2 %)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: N=13 (4,7 %)</p> <p>Schwere Protokollverletzung: N=6 (2,2 %)</p> <p>Begleitmedikation: N=0 (0 %)</p> <p>Non-Compliance: N=1 (0,4 %)</p> <p>Andere Gründe: N=2 (0,7 %)</p> <p>Placebo:</p> <p>Patientenwunsch abzubrechen / Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme: N=12 (4,5 %)</p> <p>Lost to Follow-up: N=4 (1,5 %)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: N=11 (4,1 %)</p> <p>Schwere Protokollverletzung: N=7 (2,6 %)</p> <p>Begleitmedikation: N=1 (0,4 %)</p> <p>Non-Compliance: N=1 (0,4 %)</p> <p>Andere Gründe: N=2 (0,7 %)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 16. Januar 2006 Datum des Studienabschlusses: 19. November 2007 Die Behandlungszeit der Patientinnen betrug bis zu zwölf Wochen. Im Anschluss erfolgte eine weitere vierwöchige Nachbeobachtungszeit oder die Aufnahme in eine ergänzende Langzeitsicherheitsstudie.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010 Quelle: (Shionogi 2009a)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

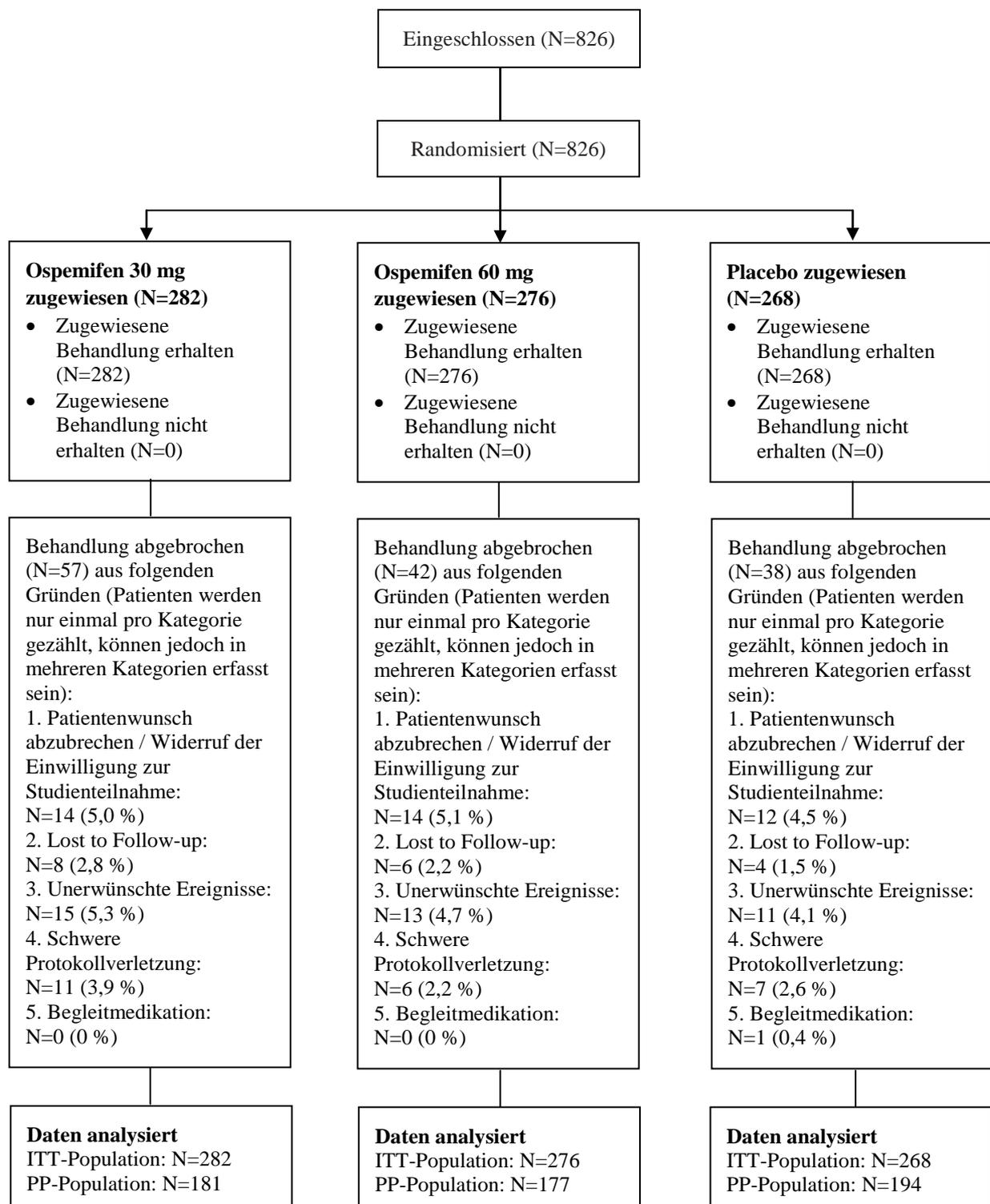


Abbildung 4-55: Flow-Chart der Patienten in der Studie 15-50310

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-50310x

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Ziel:</u> Überprüfung der Langzeit-Sicherheit von Ospemifen 30 mg und 60 mg zur Behandlung der vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Langzeit-Sicherheitsstudie im Anschluss an Studie 15-50310.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab keine Änderungen des Protokolls. Protokolländerungen zu den Aufnahmekriterien aus der Vorläuferstudie 15-50310 wirkten sich zum Teil auch auf den Einschluss in diese anschließende Langzeitstudie aus.</p> <p>Änderungen der geplanten Analysen:</p> <p>Nach der Fertigstellung des SAPs wurde die Definition der akzeptablen Besuchsfenster präziser definiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Resultate wurden anhand der beobachteten Fällen (OC) in Woche 26 (falls vorhanden), OC in Woche 52 (falls vorhanden), sowie last-observation-carried-forward (LOCF) in Tabellen zusammengefasst. Woche 26 OC, Woche 52 OC und LOCF Messungen wurden wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 26 OC: Messungen, die (1) in das Woche 26 ± sechs Wochen Fenster fielen (z. B. zwischen Studienwoche 20 und 32, oder zwischen Studientag 140 und 224 ab der ersten Dosis in Studie 15-50310); und (2) beim Besuch 5, 6, Studienabschlussbesuch oder ungeplanten Besuch, ausgenommen Besuch bei der letzten Nachbeobachtung, genommen wurden. Falls pro Studienpatient mehrere Messungen in das Fenster fielen, wurde nur die Messung, welche am nächsten zur Woche 26 (oder Studientag 182) lag, eingeschlossen. ○ Woche 52 OC: Messungen, die (1) in das Woche 52 ± sechs Wochen Fenster fielen (z. B. zwischen Studienwoche 46 und 58, oder zwischen Studientag 322 und 406 ab der ersten Dosis in Studie 15-50310); und (2) beim Besuch 5, 6, Studienabschlussbesuch oder ungeplanten Besuch, ausgenommen Besuch bei der letzten Nachbeobachtung, genommen wurden. Falls pro Studienpatient mehrere Messungen in das Fenster fielen, wurde nur die Messung, welche am nächsten zur Woche 52 (oder Studientag 364) lag eingeschlossen. ○ LOCF: die letzten Messungen, die bei den Besuchen 5, 6, Studienabschlussbesuch oder ungeplantem Besuch, ausgenommen Besuch bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der letzten Nachbeobachtung, genommen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Studientag und die Studienwoche wurden wie folgt ab der ersten Dosis in Studie 15-50310 berechnet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studientag=(Besuchsdatum bzw. Probendatum – Datum der ersten Dosis in 15-50310) + 1 ○ Studienwoche=[(Besuchsdatum bzw. Probendatum – Datum der ersten Dosis in 15-50310) + 1] / 7 <p>Der Studientag in den Auflistungen wurde auch mit Hilfe des Erstdosistages in Prüfplan 15-50310 berechnet unter Berücksichtigung der oben genannten Formeln.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patientinnen, die alle der folgenden Kriterien zur Woche 12 (Besuch 4) der Vorläuferstudie (15-50310) erfüllten, waren an dieser Studie teilnahmeberechtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme und Bereitschaft, die Anforderungen der Dosierung zu erfüllen sowie alle erforderlichen Studienbesuche abzuschließen • Vorhandensein eines intakten Uterus • Erfüllen der Einschlusskriterien für die Studie 15-50310 • Abschluss der Studie 15-50310 <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patientinnen mit intaktem Uterus, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf, waren nicht teilnahmeberechtigt an der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikant abnorme Befunde bei der Abschlussvisite nach zwölf Wochen-in der Studie 15-50310 • Jeder physische oder mentale Zustand, der die Patientin nach Ansicht des Prüfarztes hätte daran hindern können, die Studienprozeduren korrekt zu erfüllen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde an 51 Zentren in den USA durchgeführt. Alle Zentren randomisierten mindestens eine Patientin.</p> <p>Sponsor der Studie war QuatRx Pharmaceuticals Company.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Behandlungswochen wurden kontinuierlich von der 12. – Woche der Vorläuferstudie 15-50310 weitergezählt. Besuch 4, der Studienabschlussbesuch der Studie 15-50310, ist somit der erste Studienbesuch der Studie 15-50310x.</p> <p>Die Patientinnen verblieben in denselben Behandlungsgruppen, in welche sie in der Studie 15-50310 randomisiert worden waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsgruppe 1 (Studienmedikation): Ospemifen 30 mg Filmtablette • Behandlungsgruppe 2 (Studienmedikation): Ospemifen 60 mg Filmtablette • Behandlungsgruppe 3: Placebo Tablette <p>Die Patientinnen nahmen über den Studienzeitraum von 40</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<p>Wochen jeden Morgen eine Dosis (eine Tablette) der Studienmedikation zur Mahlzeit ein.</p> <p>Die gesamte Behandlungsdauer der Studien 15-50310 und 15-50310x pro Patientin war 52 Wochen (15-50310: zwölf Wochen, 15-50310x: 40 Wochen), gefolgt von einer vierwöchigen Nachbeobachtungsphase.</p>														
6	Zielkriterien															
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Die folgenden Untersuchungszeitpunkte waren im Protokoll definiert:</p> <table border="1" data-bbox="678 600 1286 1025"> <thead> <tr> <th data-bbox="678 600 943 651">Visite</th> <th data-bbox="943 600 1286 651">Zeitpunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="678 651 943 701">4</td> <td data-bbox="943 651 1286 701">Woche 12 ± fünf Tage</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 701 943 750">Telefonkontakt</td> <td data-bbox="943 701 1286 750">Woche 20 ± sieben Tage</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 750 943 799">5</td> <td data-bbox="943 750 1286 799">Woche 26 ± sieben Tage</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 799 943 848">Telefonkontakt</td> <td data-bbox="943 799 1286 848">Woche 40 ± sieben Tage</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 848 943 920">6</td> <td data-bbox="943 848 1286 920">Woche 52 ± sieben Tage; oder Studienabbruch</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 920 943 1025">7 (Nachbeobachtung)</td> <td data-bbox="943 920 1286 1025">Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sicherheitsvariablen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Klinische Laboruntersuchungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämatologische Blutuntersuchungen (Anzahl der roten Blutkörperchen (RBC), Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC), Hämoglobin, Hämatokritwert, u.a.) ○ Chemische Blutuntersuchungen (Albumin, Creatinin, Harnsäure, u.a.) ○ Koagulation (Fibrinogen, Antithrombin-III-Antigen, u.a.) ○ Urinuntersuchung ○ Lipide (Cholesterin, Triglyceride, u.a.) ○ Hormone (Estradiol, Testosteron, Follikelstimulierendes Hormon (FSH), u.a.) • Körperliche Untersuchung und Vitalparameter • Gynäkologische Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> ○ Optische Beurteilung der Vagina (Petechie, Rötung der Schleimhaut, Trockenheit, u.a.) ○ Beurteilung nach einer 4-Punkte-Skala: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0=nicht ausgeprägt ▪ 1=schwach ausgeprägt ▪ 2=mäßig ausgeprägt ▪ 3=stark ausgeprägt • Pap-Test 	Visite	Zeitpunkt	4	Woche 12 ± fünf Tage	Telefonkontakt	Woche 20 ± sieben Tage	5	Woche 26 ± sieben Tage	Telefonkontakt	Woche 40 ± sieben Tage	6	Woche 52 ± sieben Tage; oder Studienabbruch	7 (Nachbeobachtung)	Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Visite	Zeitpunkt															
4	Woche 12 ± fünf Tage															
Telefonkontakt	Woche 20 ± sieben Tage															
5	Woche 26 ± sieben Tage															
Telefonkontakt	Woche 40 ± sieben Tage															
6	Woche 52 ± sieben Tage; oder Studienabbruch															
7 (Nachbeobachtung)	Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abtasten der Brust und Mammographie • Transvaginale Ultraschalluntersuchung (TVU) <ul style="list-style-type: none"> ○ Endometriale Dicke • Endometriumbiopsie und Histologie • Im Falle einer Vaginalblutung <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusätzliche gynäkologische Untersuchung ○ Ggf. zusätzliche Biopsie und Histologie • Behandlungcompliance • Gründe für vorzeitigen Studienabbruch
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf der erwarteten Anzahl an Patientinnen mit intaktem Uterus, die die Vorläuferstudie 15-50310 nach zwölf Wochen Behandlung wie vorgesehen beendeten, wurde für diese Langzeitstudie von etwa 338 geeigneten Patientinnen ausgegangen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend. Die Patientinnen erhielten dieselbe Behandlung wie in der Vorläuferstudie 15-50310.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Die Patientinnen erhielten dieselbe Behandlung wie in der Vorläuferstudie 15-50310. Änderungen der Blockrandomisierung oder Stratifizierung gab es nicht.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Die Patientinnen erhielten dieselbe Behandlung wie in der Vorläuferstudie 15-50310. Änderungen hinsichtlich Etikettierung oder Zuteilung der Studienmedikation gab es nicht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Die Patientinnen wurden in denselben Zentren und in denselben Behandlungsgruppen weiterbehandelt wie in der Vorläuferstudie 15-50310.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung wurde auf dieselbe Weise gewährleistet wie in der Vorläuferstudie 15-50310. Für eine Entblindung im Notfall galten ebenfalls dieselben Vorgaben wie in Studie 15-50310.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ospemifen und Placebo wurden als identisch aussehende Tabletten verabreicht. Die Verpackungen waren ebenfalls identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Änderung ab Baseline entspricht der Änderung gegenüber dem Wert vor der Behandlung. Daher wurde der Baselinewert der Studie 15-50310 verwendet.</p> <p>Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet, falls nicht anders angegeben. Deskriptive Zusammenfassung der stetigen Variablen enthielt den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median, das Minimum und das Maximum. Deskriptive Zusammenfassung der kategorialen Variablen enthielt die absoluten und relativen Häufigkeiten.</p> <p>Die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden zwischen den Behandlungsgruppen mittels deskriptiver Statistik verglichen.</p> <p>Demographische und Baseline Charakteristika wurden anhand der vorhandenen Daten zusammengefasst. Patientinnen mit fehlenden Werten wurden für die deskriptive Zusammenfassung ausgeschlossen.</p> <p>Die Studienparameter wurden anhand der OC in Woche 26 ± sechs Wochen (falls Daten vorhanden), der OC in Woche 52 ± sechs Wochen und Woche 52 mit Hilfe des LOCF Verfahrens zusammengefasst. Patientinnen mit fehlenden Werten wurden für die Zusammenfassung ausgeschlossen.</p> <p>Alle statistischen Analysen wurde mit der SAS[®] Version 8.2 durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-56.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären	<p>a)</p> <p>Ospemifen 30 mg: N=62 Ospemifen 60 mg: N=69 Placebo: N=49</p> <p>b)</p> <p>Ospemifen 30 mg: N=62 Ospemifen 60 mg: N=69</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo: N=49 c) Ospemifen 30 mg: N=62 Ospemifen 60 mg: N=69 Placebo: N=49
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ospemifen 30 mg: Patientenwunsch: N=4 (6,5 %) Lost to Follow-up: N=2 (3,2 %) Unerwünschte Ereignisse: N=3 (4,8 %) Schwere Prüfplanverletzung: N= 3 (4,8 %) Non-Compliance: N=1 (1,6 %) Andere Gründe: N=0 (0 %) Ospemifen 60 mg: Patientenwunsch: N=5 (7,2 %) Lost to Follow-up: N=0 (0 %) Unerwünschte Ereignisse: N=4 (5,8 %) Schwere Prüfplanverletzung: N=1 (1,4 %) Non-Compliance: N=2 (2,9 %) Andere Gründe: N=0 (0 %) Placebo: Patientenwunsch: N=8 (16,3 %) Lost to Follow-up: N=3 (6,1 %) Unerwünschte Ereignisse: N=1 (2,0 %) Schwere Prüfplanverletzung: N=2 (4,1 %) Non-Compliance: N=0 (0 %) Andere Gründe: N=1 (2,0 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 16.05.2006 Datum des Studienabschlusses: 18.09.2008 Die Behandlungszeit der Patientinnen betrug bis zu 40 Wochen. Im Anschluss erfolgte eine vierwöchige Nachbeobachtungszeit.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010 Quelle: (Shionogi 2009b)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

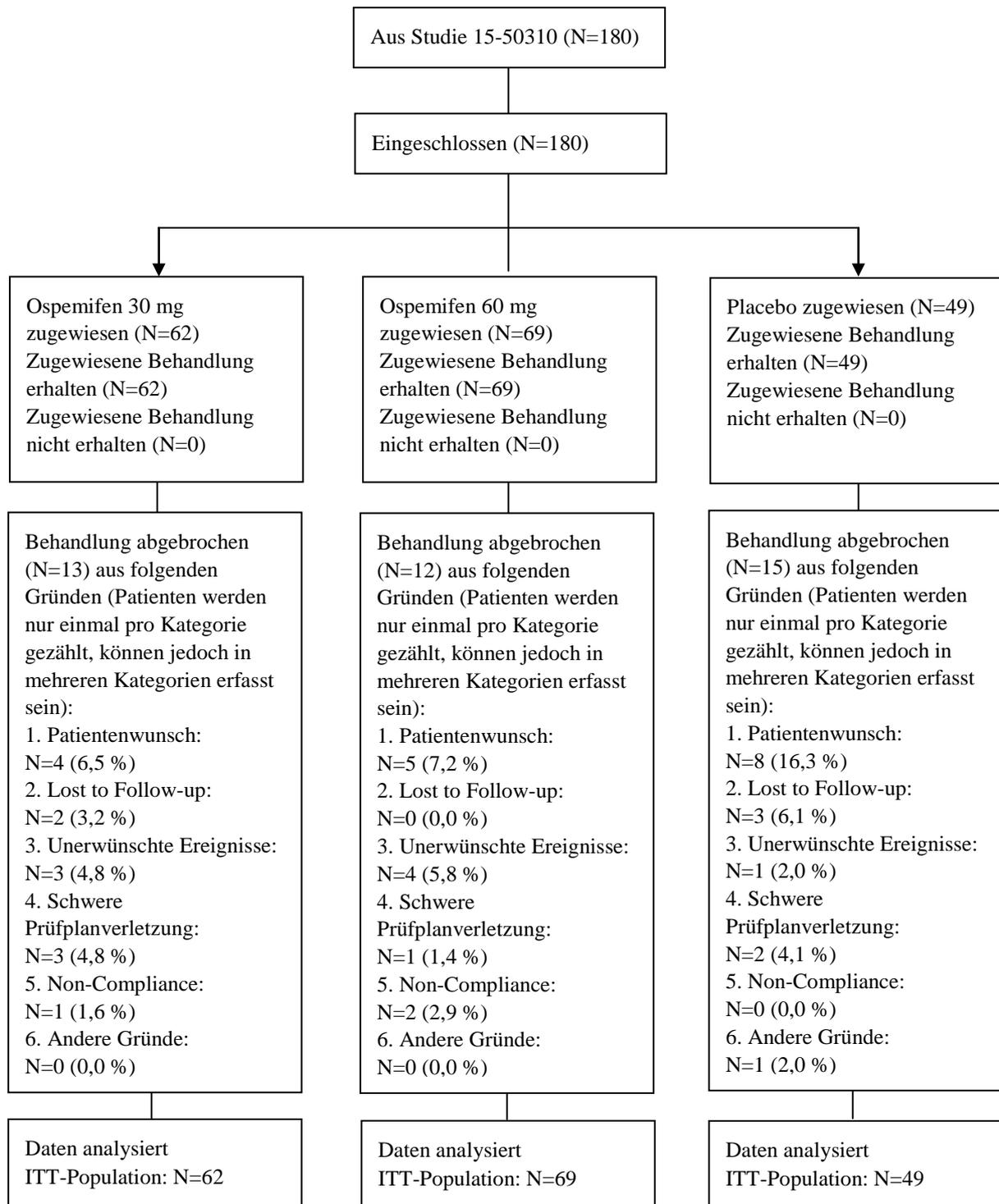


Abbildung 4-56: Flow-Chart der Patienten in der Studie 15-50310x

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-50718

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Ziel:</u> Überprüfung der Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheit von Ospemifen 60 mg zur Behandlung der vulvaren und vaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen mit einem intakten Uterus.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 6:1 (Ospemifen 60 mg vs. Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es zwei Protokollanpassungen und zwei Anpassungen des statistischen Analyseplans.</p> <p>Änderung 1 (24. Oktober 2007):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde festgelegt, dass die Patientinnen für die Studienvisiten in Woche 12, 26 und 52 (oder bei früherem Abbruch) nüchtern sein mussten • Es wurde festgelegt, dass die Patientinnen angewiesen werden mussten, keinen Geschlechtsverkehr innerhalb von 24 Stunden vor der vaginalen pH-Messung zu haben • Klarstellung, dass Patientinnen mit asymptomatischer bakterieller Vaginose, die laut Untersucher nicht medikamentös behandelt werden mussten, zu der Studie randomisiert werden konnten • Es wurde festgelegt, dass, wenn eine Patientin mit einer endometrialen Dicke von ≥ 4 mm die Studie vorzeitig abbrach, eine endometriale Biopsie durchgeführt würde • Das mittlere Thrombozyten-Volumen wurde aus der Tabelle der hämatologischen Parameter für die Analyse gelöscht • Klarstellung, dass eine im Voraus geplante Operation kein schwerwichtiges unerwünschtes Ereignis (SUE) war • Es wurde festgelegt, dass Daten mittels elektronischer CRFs erfasst wurden. Andere verfahrenstechnische Details im Zusammenhang mit elektronischer Datenerhebung wurden klargestellt • Unwesentliche typographische Fehler wurden korrigiert und unwesentliche verfahrenstechnische Details wurden klargestellt <p>Änderung 2 (10. Januar 2008):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ausschlusskriterien schlossen starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusätzliche Begleitmedikation aus. Die genauen Einschränkungen für die Patientinnen wurden entsprechend klargestellt</p> <p>Änderungen des statistischen Analyseplans:</p> <p>Die folgenden Verfahren, die im Protokoll geplant waren, wurden nicht benötigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine zusätzliche Analyse, die die protokoll-valide Population (per protocol Population) benutzt. Die Studienteilnehmer, die von dieser Population ausgeschlossen wurden, mussten vor Studienentblindung identifiziert werden • Für Patientinnen, die die Studie frühzeitig beendeten, ohne dass mindestens ein Wert nach Einnahme der Prüfmedikation erhoben worden war, wurden die Baseline-Werte in die Analyse eingeschlossen <p>Es gab eine Änderung der im statistischen Analyseplan geplanten Analyse, die nach der Entblindung vorgenommen wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Werte wurden nicht imputiert <p>Keine dieser Änderungen wirkte sich auf die Interpretation der Studienergebnisse aus.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme und Bereitschaft, die Anforderungen der Dosierung zu erfüllen sowie alle erforderlichen Studienvisiten abzuschließen • Frauen im Alter von 40 bis 80 Jahren (eingeschlossen) zum Zeitpunkt der Randomisierung • Die Patientinnen waren postmenopausal, festgelegt als: <ul style="list-style-type: none"> – Mindestens 12 Monate nach der letzten spontanen Regelblutung (falls der Zeitpunkt der letzten spontanen Regelblutung unklar war, war das Kriterium: Follikel stimulierender Hormon (FSH) Spiegel > 40 IU/L und Östradiol Spiegel < 0,20 nmol/L, oder – Mindestens sechs Wochen postoperative bilaterale Oophorektomie • Patientinnen mit einem intakten Uterus • Patientinnen mit einer dokumentierten unauffälligen Mammographie innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung oder beim Screening, und einer regulären klinischen Brustuntersuchung beim Screening • Patientinnen mit 5 % oder weniger Superficialzellen, welche durch den Reifungsindex beim Scheidenabstrich bestätigt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit vaginalem pH-Wert größer als 5,0 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endometriumdicke (Doppelschicht) \geq 4mm beim Endometrium-Ultraschall beim Screening, welche von der Bewertung des zentralen Ultraschallkernlabors ermittelt wurde • Nachweis von Hyperplasie, Krebs oder anderer Pathologie aus der Endometriumbiopsie beim Screening • Vorliegen eines krankhaften Ergebnisses eines Pap-Tests beim Screening, nach Klassifizierung des Bethesda Systems (2001) • Uterusblutung unbekanntem Ursprungs • Uteruspolypen • Symptomatische und / oder große Uterusmyome (geschätzte Größe > 3 cm) • Vaginale Infektion, für die Medikation erforderlich ist • Klinisch relevanter krankhafter gynäkologischer Untersuchungsbefund ausschließlich des Anzeichens der vaginalen Atrophie • Einnahme eines der folgenden hormonellen Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> - Vaginale Hormonprodukte (Ringe, Cremes, Gele) innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening - Orale oder transdermale Estrogen- und / oder Progestin-Therapie innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening - Intrauterine Progestin-Therapie innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening - Gestagenimplantate oder alleinige Estrogen Injektionstherapie innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening - Estrogen Pellet-Therapie oder Progestin Injektionstherapie innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening • Einnahme eines selektiven Estrogenrezeptormodulators (SERM, selective estrogen receptor modulator) (z. B. Raloxifene, Tamoxifen, Toremifene oder Clomiphene), Tibolons oder jeder anderen medikamentösen Behandlung mit angenommenem klinisch relevantem estrogenen und / oder anti-estrogenen Effekt innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening • Regelmäßige Einnahme von pflanzlichen oder diätetischen Ergänzungsmitteln, inklusive Traubensilberkerze, Soja (inklusive dem Verzehr von Sojamilch), Phytoöstrogene oder OTC-Produkten mit angenommenen estrogenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vaginaeffekten, innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • Derzeitige Einnahme von Heparin, Digitalis Alkaloid oder starken Inhibitoren von CYP 3A4, wie systemisches Itraconazol, systemisches Ketoconazol, HIV-antivirale Präparate (Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir), Clarithromycin, Telithromycin oder Nefazodon • Klinisch relevante auffällige Ergebnisse bei der körperlichen Untersuchung • Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ • Klinisch relevantes krankhaftes Elektrokardiogramm (EKG) beim Screening, beurteilt durch den Untersucher • Systolischer Blutdruck $\geq 180 \text{ mmHg}$ oder diastolischer Blutdruck $\geq 100 \text{ mmHg}$ • Klinisch auffällige Laborwerte • Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST]) von mehr als dem Zweifachen der oberen Grenze des Normalwertes • Heterozygoter oder homozygoter Träger der Faktor-V-Leiden-Mutation beim Screening • Verdacht auf Malignität in der Mammographie oder einer anderen medizinischen Untersuchung oder Befund in der Vergangenheit innerhalb der letzten zehn Jahre (einschließlich Basalzellkarzinom) • Konsum von mehr als 14 alkoholhaltigen Getränken pro Woche • Aktuelle oder vorangegangene schwere Nieren- oder Leberbeeinträchtigung • Thromboembolische Erkrankungen oder Blutgerinnungsstörung zu Studienbeginn oder in der Vorgeschichte • Derzeitiger oder vergangener zerebrovaskulärer Vorfall (z. B. Blutungen, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke) • Teilnahme an einer anderen klinischen Interventionsstudie innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Körperliche oder mentale Verfassung, die nach Ansicht der Versuchsleitung die Fähigkeit der Testperson beeinträchtigt, die Anweisungen der Studie zu befolgen • Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie zu Ospemifen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 23 Zentren in Belgien, Dänemark, Finnland und Schweden durchgeführt. Sponsor der Studie war Hormos Medical Ltd.																
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patientinnen wurden nach einem 6:1 Randomisierungsschema einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsgruppe 1: Ospemifen 60 mg/Tag, oder • Behandlungsgruppe 2: Placebo Zur Wahrung des Doppelblindcharakters unterschieden sich die Filmtabletten mit aktivem Wirkstoff (Ospemifen 60 mg) und mit Placebo in Aussehen und Verpackung nicht voneinander. Die Medikation wurde über einen Zeitraum von 52 Wochen einmal täglich morgens während der Mahlzeit oral eingenommen. Die Anwendung nicht-hormoneller vaginaler Lubrikanzien und Gleitmittel wurde während des Screening und den ersten zwölf Wochen verboten, aber durften nach Auswertung der Wirksamkeit nach Woche 12 nach Bedarf angewendet werden.																
6	Zielkriterien																	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die folgenden Untersuchungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert: <table border="1" data-bbox="746 1093 1353 1541"> <thead> <tr> <th>Visite</th> <th>Zeitpunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Tag 1)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Randomisierung (Tag 1)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Woche 12 ± fünf Tage</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Woche 26 ± sieben Tage</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Woche 39 ± sieben Tage</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Woche 52 ± sieben Tage</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Anteils der Superfizialzellen des Reifungsindex von Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung des Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex von Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung des vaginalen pH-Werts von Baseline (Screening) bis Woche 12 <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Anteils der Superfizialzellen des Reifungsindex von Baseline (Screening) bis Woche 	Visite	Zeitpunkt	1	Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Tag 1)	2	Randomisierung (Tag 1)	3	Woche 12 ± fünf Tage	4	Woche 26 ± sieben Tage	5	Woche 39 ± sieben Tage	6	Woche 52 ± sieben Tage	7	Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Visite	Zeitpunkt																	
1	Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Tag 1)																	
2	Randomisierung (Tag 1)																	
3	Woche 12 ± fünf Tage																	
4	Woche 26 ± sieben Tage																	
5	Woche 39 ± sieben Tage																	
6	Woche 52 ± sieben Tage																	
7	Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation																	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12, 26 und 52</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex von Baseline (Screening) bis Woche 12, 26 und 52 • Änderung des vaginalen pH-Werts von Baseline (Screening) bis Woche 12, 26 und 52 • Änderungen in den Parametern der visuellen Begutachtung der Vagina (Petechien, Sprödigkeit, vaginale Trockenheit und Röte in der vaginalen Mukosa) von Baseline (Screening) bis Woche 12, 26 und 52 oder bei frühzeitigem Studienabbruch • Änderung der Serumhormone von Baseline bis Woche 12, 26 und 52 <p>Sicherheitsvariable:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen (UE) • Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck und Puls) • Körperliche Untersuchung inklusive Brustuntersuchung • Gewicht und Größe (BMI) • Gynäkologische Untersuchung • Zervikaler Pap-Abstrich • Endometriale Dicke (TVU) • Endometriale Histologie von Biopsie • Mammographie • 12-Kanal EKG • Klinische Sicherheits-Labortests (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse) • Gerinnungsparameter (Antithrombin III, Protein-C und Protein-S) • Serum-Lipid-Spiegel • Compliance in der Behandlung • Häufigkeit und Gründe eines Studienabbruchs
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht relevant.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es war geplant, ungefähr 350 Patientinnen (50 Patientinnen, die mit Placebo behandelt werden sollten und 300 Patientinnen, die mit Ospemifen 60 mg/Tag behandelt werden sollten) zu randomisieren. Die Anzahl der Patientinnen beruht auf der regulatorischen Anforderung, ausreichend Daten zur endometrialen Langzeit-Sicherheit zu erheben.</p> <p>Die Fallzahl wird als ausreichend erachtet, um einen unterstützenden Nachweis der Wirksamkeit für die primären Wirksamkeitsendpunkte zu liefern.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht relevant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein Randomisierungsplan wurde von einem Statistiker von Encorium erstellt, aber die finale Liste wurde von einer unabhängigen Person von Encorium erstellt, d.h. von einer Person, die nicht in die Durchführung oder Analyse der Studie involviert war. Die Randomisierung wurde in zufällig permutierten Blöcken durchgeführt und nach Studienzentren stratifiziert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patientinnen wurden zu einer der zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 6:1 randomisiert (Ospemifen 60 mg vs. Placebo). Dabei wurde nach Studienzentren stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Medikalla Oy MediPharmia etikettierte und verteilte die Studienmedikation gemäß der Randomisierung. Das Etikett enthielt eine Randomisierungsnummer. Die Studienzentren verteilten die Medikation in fortlaufender numerischer Reihenfolge vom Bestand des Studienzentrums. Jede Patientenummer wurde nur einmal verwendet. Der Untersucher, die Patientin und der Sponsor und seine Vertreter waren bezüglich der Studienbehandlung verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde von Encorium durchgeführt. Die Verteilung der Studienmedikation wurde von Medikalla Oy MediPharmia durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patientinnen und alle Personen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet. Die Studienmedikamente mit aktivem Wirkstoff unterschieden sich in Aussehen und Verpackung nicht von Placebo. Ein Etikett mit Art der Medikation (Placebo oder aktiver Wirkstoff) war auf dem Fläschchen angebracht, das in Notfallsituationen oder bei unerwarteten treatment emergent serious adverse events (TESAE) zur Entblindung abgekratzt werden konnte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aussehen und Geschmack der 60 mg Ospemifen und Placebo Tabletten waren identisch. Alle Behandlungen wurden identisch verpackt und gekennzeichnet, um Entblindung zu vermeiden. Kennzeichnung erfolgte in Übereinstimmung mit der vorbereiteten Randomisierungsliste.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären	Analyse-Populationen Die statistische Analyse der Wirksamkeitseindpunkte wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien	<p>an der Intention-to-treat (ITT) Population vorgenommen, die aus allen randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation enthielten, bestand.</p> <p>Sicherheitsdaten wurden anhand der Safety Population für die Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, dargestellt. Patientinnen, die beide Behandlungen erhielten, wurden der aktiven Behandlungsgruppe zugeteilt.</p> <p><u>Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Änderung der Parabasalzellen, Änderung der Superfizialzellen und Änderung des vaginalen pH-Wertes (inklusive der absoluten Änderung von Baseline bis Woche 12/LOCF) wurden nach der Behandlungsgruppe und dem Zeitpunkt mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Diese Endpunkte wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) ausgewertet. Das Modell enthielt Behandlungen sowie Studienzentren als fixe Effekte und die Baselinewerte als Kovariate. Der Behandlungseffekt wurde mittels einer modell-basierten Schätzung berechnet (d. h. Ospemifen 60 mg vs. Placebo). Wenn die Annahmen der ANCOVA verletzt wurden, wurde ein nicht-parametrisches Verfahren durchgeführt (d. h. Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test mit row mean scores, der nach Studienzentren stratifiziert wurde). Wenn ein CMH Model angewandt wurde, wurden die Ergebnisse mit Median und verteilungsfreien Konfidenzintervallen separat für jede Behandlung angegeben.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkten, die den primären Endpunkten entsprechen, sich aber auf die Wochen 12, 26 und 52 beziehen (inklusive der absoluten Änderung von Baseline bis Woche 12, 26 und 52) wurden nach der Behandlungsgruppe und dem Zeitpunkt mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst und mittels desselben Ansatzes wie die primären Wirksamkeitsendpunkte analysiert.</p> <p>Die visuelle Bewertung der Vagina wurde zusammengefasst mittels Häufigkeiten und Anteilen durch Behandlung und Zeitpunkt für jedes der fünf untersuchten Charakteristika. Jedes Charakteristikum wurde mittels CMH Statistik mit row mean scores und Studienzentren als Stratifizierungsfaktoren in Woche 12, 26 und 52 analysiert.</p> <p>Serum-Hormone (inklusive absolute Änderung von Baseline bis Woche 12, 26 und 52) wurden nach der Behandlungsgruppe und dem Zeitpunkt mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Alle statistischen Analysen wurde mit der SAS/STAT[®] Version 9.1 durchgeführt. Das Signifikanzniveau für die Studie war 0,05.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht relevant.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss	Siehe Abbildung 4-57.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Ospemifen 60 mg: N=363 Placebo: N=63 b) Ospemifen 60 mg: N=363 Placebo: N=63 c) Ospemifen 60 mg: N=363 Placebo: N=63
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ospemifen 60 mg: Unerwünschte Ereignisse: N=48 (13,2 %) Patientenwunsch: N=14 (3,9 %) Protokollverletzung: N=4 (1,1 %) Lost-to-follow-up: N=1 (0,3 %) Andere Gründe: N=2 (0,6 %) Placebo: Unerwünschte Ereignisse: N=6 (9,5 %) Patientenwunsch: N=1 (1,6 %) Protokollverletzung: N=1 (1,6 %) Lost-to-follow-up: N=0 (0 %) Andere Gründe: N=0 (0,0 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 26. November 2007 bis 26. Juni 2009 Vier Wochen nach Ende der Behandlung (oder Abbruch) wurden die Patientinnen einer Nachuntersuchung inklusive kompletter körperlicher Untersuchung, Brustuntersuchung und gynäkologischer Untersuchung unterzogen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010 Quelle: (Shionogi 2011)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

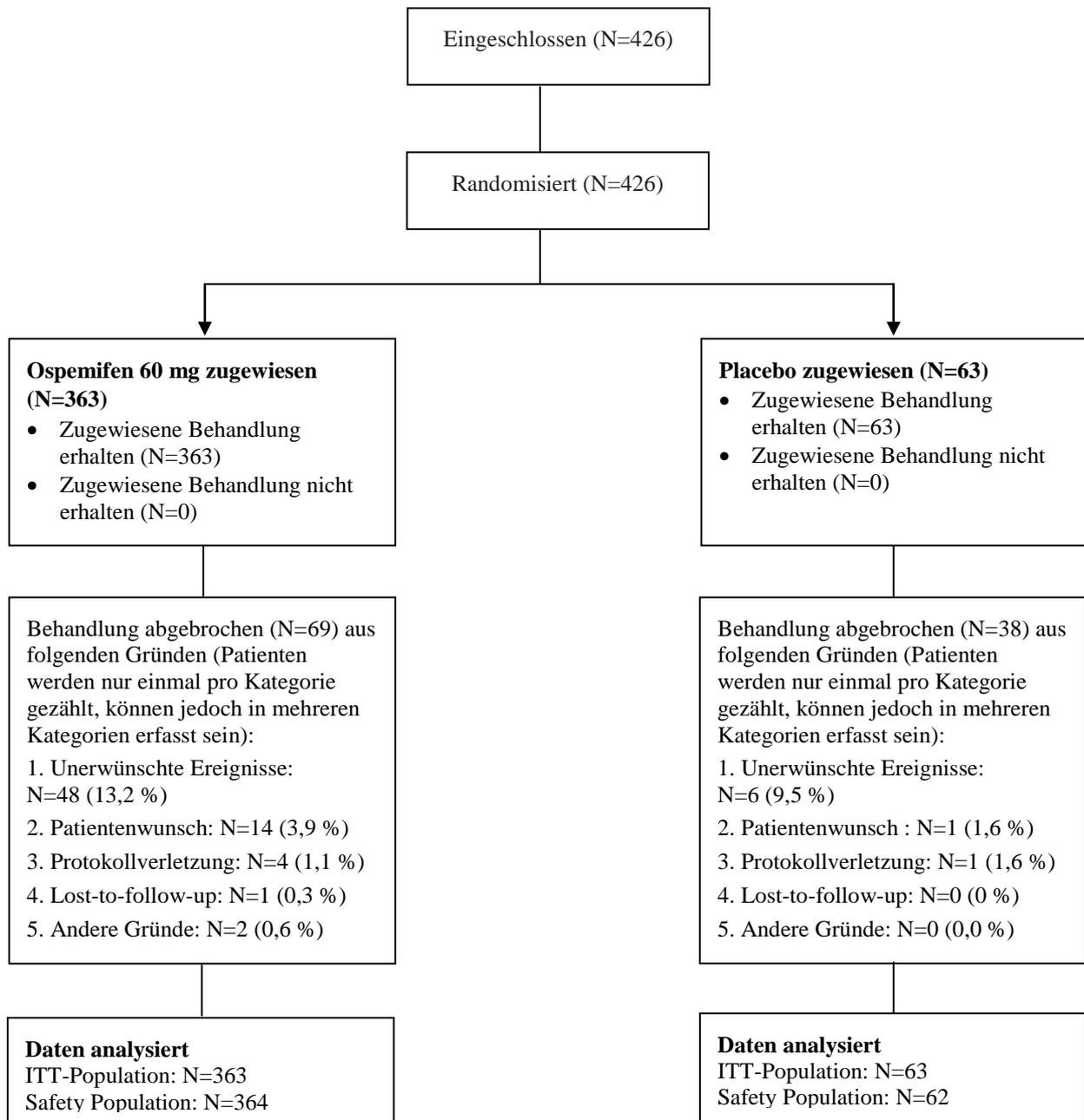


Abbildung 4-57: Flow-Chart der Patienten in der Studie 15-50718

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-50821

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ospemifen 60 mg/Tag bei der Behandlung folgender Symptome der vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mittelschwere bis schwere vaginale Trockenheit • mittelschweren bis schweren Schmerzen bei sexueller Aktivität
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, stratifizierte Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Ospemifen 60 mg vs. Placebo) innerhalb jedes Stratum (Trockenheit und Dyspareunie).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine relevante Änderung des Protokolls.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme und die Bereitschaft, die Dosierungsvorschriften sowie alle erforderlichen Studienvisiten und -abläufe einzuhalten • Frauen im Alter von 40 bis 80 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung • Patientinnen galten als postmenopausal, wenn: <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 12 Monate seit der letzten spontanen Regelblutung vergangen waren (falls der Zeitpunkt der letzten spontanen Regelblutung unklar war, war das Kriterium: Spiegel Follikel stimulierender Hormon (FSH) > 40 IU/L), oder - Eine Hysterektomie mit intakten Eierstöcken und einem Spiegel Follikel stimulierendes Hormon (FSH) > 40 IU/L vorlag, oder - Eine beidseitige Eierstockentfernung mindestens sechs Wochen zurücklag • Patientinnen mit Hysterektomie oder mit einem intakten Uterus mit einer Dicke der Gebärmutter Schleimhaut (Doppelschicht) < 4 mm beim Screening • Patientinnen mit Hysterektomie oder ohne Nachweis von Hyperplasie, Krebs oder anderer Pathologie aus der Endometriumsbiopsie beim Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen ohne intakte Zervix oder mit einem negativen Pap-Test beim Screening nach Klassifizierung des Bethesda Systems (2001) • Dokumentation einer unauffälligen Mammographie (beim Screening oder innerhalb von neun Monaten vor der Randomisierung) und einer regulären klinischen Brustuntersuchung beim Screening • Patientinnen mit 5 % oder weniger Superfizialzellen, welche durch den Reifungsindex beim Scheidenabstrich bestätigt wurden • Patientinnen mit vaginalem pH-Wert größer als 5,0 • Patientinnen, die mittelschwere bis schwere vaginale Trockenheit oder vaginale Schmerzen bei sexueller Aktivität als die aus Patientensicht am meisten belastenden Symptome (MBS) der VVA bei der Befragung beim Screening und der Randomisierung (Visite 1 und 2) angaben <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch relevante auffällige Ergebnisse bei der körperlichen Untersuchung • Body Mass Index (BMI) ≥ 37 • Systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg • Klinisch relevanter krankhafter gynäkologischer Untersuchungsbefund, der nicht mit einer vaginalen Atrophie assoziiert ist (z. B. Scheiden- oder Gebärmuttervorfall von Grad 2 oder höher) • Uterusblutung unbekanntem Ursprungs • Uteruspolypen • Symptomatik und/oder große Uterus-Myome (geschätzte Größe > 3 cm) • Vaginale Infektion, für die Medikation erforderlich ist • Klinisch relevantes krankhaftes EKG beim Screening • Einnahme eines der folgenden hormonellen Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> - Vaginale Hormonprodukte (Ringe, Cremes, Gele) innerhalb von 14 Tagen vor den Screening Maßnahmen - Orale oder transdermale Estrogen- und / oder Progestin-Therapie innerhalb von 60 Tagen vor den Screening Maßnahmen - Intrauterine Progestin-Therapie innerhalb von 60 Tagen vor den Screening Maßnahmen - Progestin Implantate oder alleinige Estrogen injizierbare Medikamenten-Therapie innerhalb von 90 Tagen vor den Screening Maßnahmen - Estrogen Pellet-Therapie oder Progestin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>injizierbare Medikamenten-Therapie innerhalb von 6 Monaten vor den Screening Maßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme eines selektiven Estrogenrezeptormodulators (SERM, selective estrogen receptor modulator) (z. B. Raloxifen, Tamoxifen, Toremifen, Clomiphen), Tibolon oder jede andere medikamentöse Behandlung mit angenommenem klinisch relevantem estrogenem oder anti-estrogenem Effekt innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening • Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder pflanzlichen Therapien mit angenommenen klinisch relevanten vaginalen Estrogeneffekten innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Einnahme von Heparin, Fingerhut-Alkaloiden oder starken Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 • Klinisch auffällige Befunde in Labortests zur Sicherheit • Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST] von mehr als dem Zweifachen der oberen Grenze des Normalwertes) • Heterozygoter oder homozygoter Träger der Faktor-V-Leiden-Mutation (Test bei Screening) • Verdacht auf einen bösartigen Tumor bei der Mammographie oder einer anderen medizinischen Untersuchung oder Befund in der Vergangenheit innerhalb der letzten 10 Jahre (Basalzellkarzinom ausgeschlossen) • Konsum von mehr als 14 alkoholhaltigen Getränken pro Woche (ein Getränk entspricht 1,5 Unze Spirituosen, 12 Unze Bier oder 5 Unze Wein) • Schwerwiegende Niereninsuffizienz oder Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis C, Hepatitis B, Oberflächenantigen von Hepatitis B) zu Studienbeginn oder in der Vorgeschichte • Thromboembolische Erkrankungen oder Blutgerinnungsstörung zu Studienbeginn oder in der Vorgeschichte • Hirndurchblutungsstörungen (z. B. Blutungen, Schlaganfall oder vorübergehende Durchblutungsstörungen) zu Studienbeginn oder in der Vorgeschichte • Teilnahme an einer anderen klinischen Interventionsstudie innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening • Körperliche oder mentale Verfassung, welche nach Ansicht der Versuchsleitung die Fähigkeit der Patientin beeinträchtigt, die Anweisungen der Studie zu befolgen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<ul style="list-style-type: none"> Vorherige Teilnahme an dieser oder einer anderen Studie mit dem Wirkstoff Ospemifen 												
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in den USA durchgeführt.</p> <p>119 Standorte haben das Screening bei mindestens einer Patientin durchgeführt. Davon erhielten 115 Studienzentren die Medikation und 112 Studienzentren randomisierten mindestens eine Patientin.</p> <p>Sponsor der Studie war QuatRx Pharmaceuticals Company.</p>												
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patientinnen wurden nach einem 1:1 Randomisierungsschema innerhalb jedes Stratum einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlungsgruppe 1 (Studienmedikation): Ospemifen 60 mg/Tag und nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien Behandlungsgruppe 2: Placebo und nicht hormonelle vaginale Lubrikanzien <p>Zur Wahrung des Doppelblindcharakters unterschieden sich die Filmtabletten mit aktivem Wirkstoff (Ospemifen 60 mg) und mit Placebo in Aussehen und Verpackung nicht voneinander.</p> <p>Die erste Dosis der Studienmedikation wurde im Klinikum während der zweiten Visite nach Randomisierung verabreicht. Jede Patientin erhielt eine Flasche mit 100 Tabletten für die 12-wöchige Behandlungsperiode. Die Patientinnen nahmen jeden Morgen eine Dosis (eine Tablette) der Studienmedikation zur Mahlzeit ein.</p> <p>Die Patientinnen erhielten zusätzlich vaginale Lubrikanzien (K-Y[®] Brand Jelly), das nach Bedarf anzuwenden war. Sie wurden angewiesen, die Einnahme der Tabletten und die Anwendung der Lubrikanzien in einem Behandlungstagebuch zu protokollieren.</p>												
6	Zielkriterien													
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die folgenden Untersuchungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Visite</th> <th>Zeitpunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Tag 1)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Randomisierung (Tag 1)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Woche 4 ± fünf Tage</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Woche 12 ± fünf Tage</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</td> </tr> </tbody> </table> <p>Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung des prozentualen Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Baseline (Screening) bis 	Visite	Zeitpunkt	1	Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Tag 1)	2	Randomisierung (Tag 1)	3	Woche 4 ± fünf Tage	4	Woche 12 ± fünf Tage	5	Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Visite	Zeitpunkt													
1	Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Tag 1)													
2	Randomisierung (Tag 1)													
3	Woche 4 ± fünf Tage													
4	Woche 12 ± fünf Tage													
5	Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des prozentualen Anteils der Superficialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung des vaginalen pH-Werts von Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung der Intensität des MBS der VVA (vaginale Trockenheit oder vaginaler Schmerz bei sexueller Aktivität, je nach Stratum) von Baseline (Randomisierung) bis Woche 12 <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des prozentualen Anteils der Parabasalzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Baseline (Screening) bis Woche 4 • Änderung des prozentualen Anteils der Superficialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich von Baseline (Screening) bis Woche 4 • Änderung des vaginalen pH-Werts von Baseline (Screening) bis Woche 4 • Änderung der Intensität des MBS der VVA (vaginale Trockenheit oder vaginaler Schmerz bei sexueller Aktivität, je nach Stratum) von Baseline (Randomisierung) bis Woche 4 • Änderung der Intensität des einzelnen MBS von den Patientinnen als mittelschwer bis schwer empfundenen VVA-Symptome von Baseline (Randomisierung) bis Woche 4 und Woche 12 • Änderung der Intensität der einzelnen VVA-Symptome von Baseline (Randomisierung) bis Woche 4 und Woche 12 • Änderung des vaginalen Reifungswerts (MV) von Baseline (Screening) bis Woche 4 und Woche 12. Der Maturation Value ist wie folgt definiert: $MV = (S \times 1) + (I \times 0,5) + (P \times 0)$; mit S=prozentualer Anteil der Superficialzellen, I= prozentualer Anteil der Intermediärzellen und P=prozentualer Anteil der Parabasalzellen • Anteil der Responder in Woche 12 • Änderung der visuellen vaginalen Auswertung (durch gynäkologische Untersuchung) von Baseline (Screening) bis Woche 4 und Woche 12 • Änderung der Serum-Hormone von Baseline (Screening) bis Woche 12 • Änderung des Gesamtscores und nach Domäne des Female Sexual Function Index (FSFI) von Baseline (Randomisierung) bis Woche 4 und Woche 12 • Änderung der Beschwerden beim Wasser lassen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Baseline (Randomisierung) bis Woche 4 und Woche 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit der Anwendung der Lubrikanzien und Häufigkeit der sexuellen Aktivität <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) • Endometriumsdicke • Endometriumshistologie • Brustpalpation • Pap-Abstrich • Serumlipidspiegel • Gerinnungsparameter • Klinische Sicherheit Laboruntersuchungen • Urinuntersuchung • 12-Kanal-EKG • Vitalparameter • Gewicht, Größe und BMI • Behandlungscompliance • Häufigkeit und Begründung von vorzeitigen Studienabbrüchen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht relevant.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Stratum Trockenheit: Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer vaginaler Trockenheit als MBS</u></p> <p>Die Grundlage für die Fallzahlbestimmung beruhte auf den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinsichtlich der Parabasalzellen und der Superficialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich und dem vaginalen pH-Wert wurde die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo und Ospemifen) mit einem α-Niveau von 0,05 und einer Power von 99 % geschätzt • Hinsichtlich der Intensität des MBS vaginale Trockenheit wurde die Differenz mit einer Power von 90 % geschätzt <p>Auf Grundlage der getroffenen Annahmen ergab sich eine notwendige Fallzahl von etwa 250 Patientinnen (125 pro Behandlungsgruppe).</p> <p><u>Stratum Dyspareunie: Patientinnen mit mittelschweren bis schweren vaginalen Schmerzen bei sexueller Aktivität als MBS</u></p> <p>Die Grundlage für die Fallzahlbestimmung beruhte auf den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinsichtlich der Parabasalzellen und der Superficialzellen des Reifungsindex beim Scheidenabstrich und dem vaginalen pH-Wert wurde die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo und Ospemifen) mit einem α-Niveau von 0,05 und einer Power von 99 % geschätzt • Hinsichtlich der Intensität des MBS <u>vaginale</u> Schmerzen bei sexueller Aktivität wurde die Differenz mit einer Power von 80 % geschätzt <p>Auf Grundlage der getroffenen Annahmen ergab sich eine notwendige Fallzahl von etwa 500 Patientinnen (250 pro Behandlungsgruppe).</p> <p>Die Fallzahlplanung wurde mit Hilfe der Nquery Advisor 6.1 Software durchgeführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht relevant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines computerbasierten Zufallszahlengenerators. Dabei wurde nach dem MBS der VVA geschichtet, welches bei einer Befragung zum Zeitpunkt der Randomisierung ermittelt wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patientinnen wurden nach einem Randomisierungsschema von 1:1 einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt (Ospemifen 60 mg vs. Placebo).</p> <p>Dabei wurde nach dem MBS der VVA geschichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit vaginaler Trockenheit • Patientinnen mit vaginalem Schmerz bei sexueller Aktivität (Dyspareunie)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Firma Dow Pharmaceutical Sciences erzeugte die Randomisierungscodes.</p> <p>Die Randomisierungsnummern, die zugleich als Patientennummern verwendet wurden, waren auf dem Etikett der Studienmedikation aufgedruckt. Die Standorte verteilten entsprechend der Schichtung die Medikation in aufsteigender Reihenfolge.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde von Dow Pharmaceutical Sciences durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/ oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patientinnen und alle Personen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet. Die Studienmedikamente mit aktivem Wirkstoff unterschieden sich in Aussehen und Verpackung nicht von Placebo. Ein Etikett mit Art der Medikation (Placebo oder aktiver Wirkstoff) war auf dem Fläschchen angebracht, das in Notfallsituationen zur Entblindung abgekratzt werden konnte. Während der Studie wurden keine Notfallsituationen, für die eine Entblindung notwendig gewesen wäre, gemeldet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ospemifen und Placebo wurden als identisch aussehende Tabletten verabreicht. Die Verpackung war ebenfalls identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> Änderung der Parabasalzellen, Änderung der Superfizialzellen und Änderung des vaginalen pH-Wertes im Vergleich zu Baseline, die als Response definiert wurden, wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) ausgewertet. Das Modell enthielt die Baselinewerte als Kovariate und Behandlungen sowie Studienzentren als fixe Effekte.</p> <p>Änderungen der Intensität der MBS der VVA (vaginale Trockenheit oder Schmerz bei sexueller Aktivität) wurden anhand eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Tests mit row mean scores untersucht, der nach Studienzentren adjustiert wurde.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte, die den primären Endpunkten entsprechen, sich aber auf Woche 4 anstatt auf Woche 12 beziehen, wurden mit den gleichen statistischen Methoden analysiert wie die entsprechenden primären Endpunkte (Änderung der Parabasalzellen, Änderung der Superfizialzellen und Änderung des vaginalen pH-Wertes, Änderungen der Intensität der MBS der VVA).</p> <p>Die Änderung der Intensität der einzelnen von den Patientinnen als mittelschwer bis schwer empfundenen VVA-Symptome, Änderung der einzelnen VVA-Symptome und Responder in Woche 12 wurden anhand eines CMH Tests mit row mean scores untersucht.</p> <p>Die Veränderung des Maturation Index (MV) und des Female Sexual Function Index (FSFI) wurden anhand von ANCOVA-Modellen analysiert.</p> <p>Die restlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte (visuelle vaginale Auswertung, Serum-Hormone, Harnwegs-symptome und Häufigkeit der Anwendung von Gleitmittel) wurden deskriptiv ausgewertet.</p> <p>Für jedes Stratum (vaginale Trockenheit und Dyspareunie) wurden die Daten getrennt analysiert. Nach dem Studienende wurden die Analysen auf dem gesamten Datensatz für die zwei Schichtungen durchgeführt, und zwar</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für alle Sicherheitsvariablen und für alle sekundären Variablen mit Ausnahme der sekundären Variablen, die den primären Endpunkten entsprechen, sich aber auf Woche 4 anstatt auf Woche 12 beziehen.</p> <p>Für die Wirksamkeitsendpunkte visuelle vaginale Auswertung, Serum-Hormone, Harnwegsymptome und Häufigkeit der Anwendung von Gleitmittel wurden fehlende Werte nicht imputiert. Für die Endpunkte, die bis Woche 4 ausgewertet wurden, wurden fehlende Werte mit Hilfe der beobachtbaren Werte (observed cases) imputiert. Für alle anderen primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden fehlende Werte mit Hilfe des last-observation-carried-forward (LOCF) Verfahrens imputiert.</p> <p>Alle statistischen Analysen wurden mit der SAS[®] Version 9.1.3 oder einer neueren Version durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Die folgenden Annahmen zur ANCOVA wurden untersucht, sobald ein signifikantes Ergebnis vorlag:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Annahme von Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk Tests und der graphischen Veranschaulichung überprüft (Histogramm der Residuen und Normalverteilungsplot). Bei starker Verletzung der Annahmen wurde eine Rang-basierte Analyse der Varianz durchgeführt, die nach Studienzentren stratifiziert wurde • Es wurde ein Modell verwendet, das einen Baseline*Behandlung Interaktionsterm beinhaltet, um die Gleichheit der Steigungen zu überprüfen. Sobald $p < 0,05$ wurde der Behandlungseffekt der 75 % und 25 % Perzentile zur Baseline untersucht
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-58.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Ospemifen 60 mg: N=463 Placebo: N=456</p> <p>b) Ospemifen 60 mg: N=463 Placebo: N=456</p> <p>c) Ospemifen 60 mg: N=463 Placebo: N=456</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Ospemifen 60 mg: Unerwünschte Ereignisse: N=25 (5,4 %) Lost to Follow-up: N=9 (1,9 %) Protokollverletzung: N=1 (0,2 %)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientenwunsch: N=8 (1,7 %) Andere Gründe: N=4 (0,9 %) Placebo: Unerwünschte Ereignisse: N=14 (3,1 %) Lost to Follow-up: N=9 (2,0 %) Protokollverletzung: N=2 (0,4 %) Patientenwunsch: N=19 (4,2 %) Andere Gründe: N=9 (2,0 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 4. August 2008 Datum des Studienabschlusses: 30. Juli 2009 Die Behandlungszeit der Patientinnen betrug zwölf Wochen. Im Anschluss erfolgte eine vierwöchige Nachbeobachtung.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010 Quelle: (Shionogi 2010)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

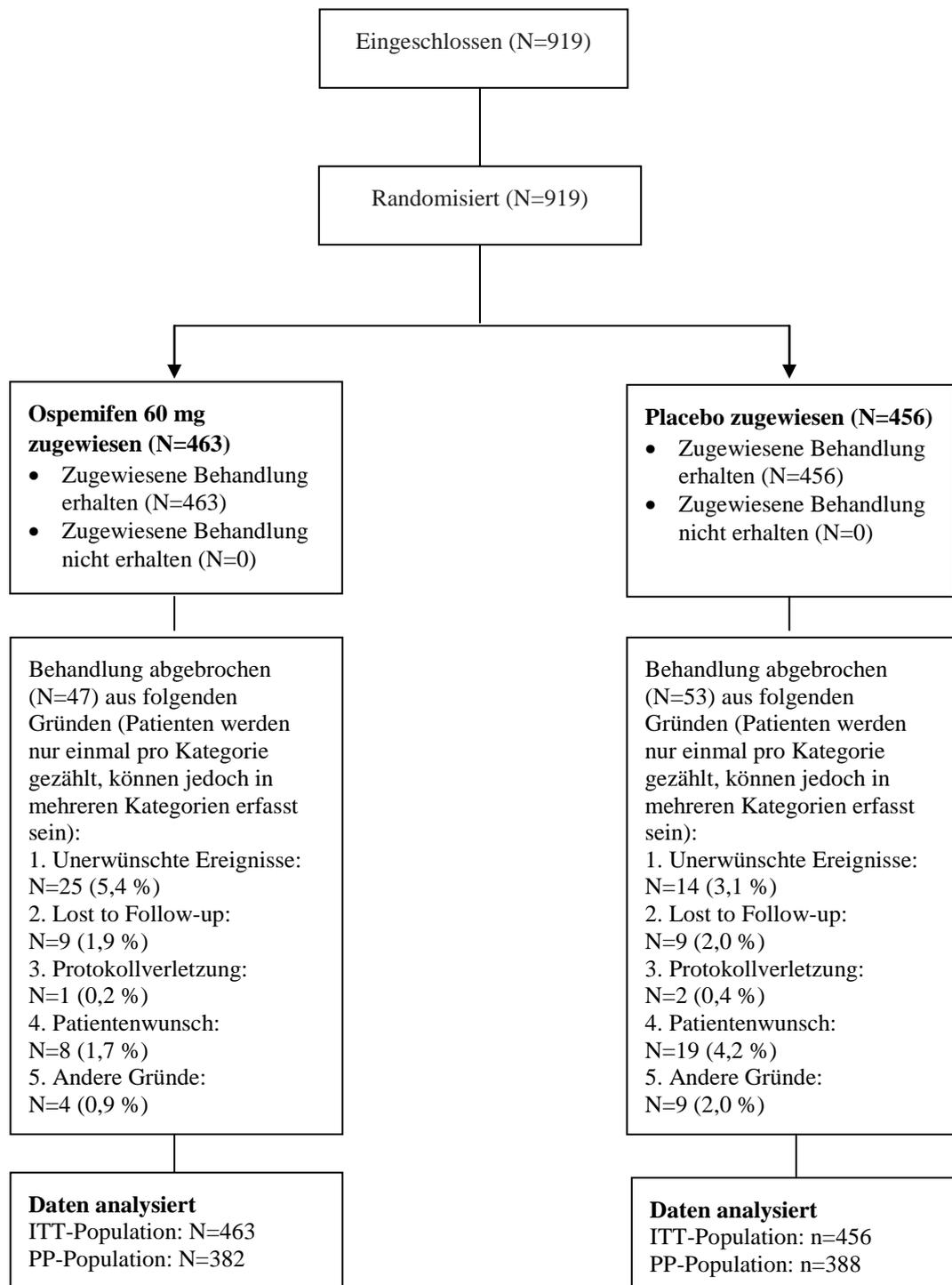


Abbildung 4-58: Flow-Chart der Patienten in der Studie 15-50821

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-50312

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Long-Term Safety of Ospemifene 60 mg oral daily dose for the treatment of vulvar and vaginal atrophy (VVA) in postmenopausal women without a uterus: a 52-week open-label follow-up to protocol 15-50310</p> <p>15-50312 ist eine offene, multizentrische Studie zur Langzeitsicherheit von Ospemifen 60 mg als Erweiterung zur Studie 15-50310 für Frauen ohne Uterus mit einer täglichen Dosis Ospemifen 60 mg.</p> <p>Sponsor der Studie war QuatRx Pharmaceuticals Company.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>Die vulvovaginale Atrophie (VVA) ist ein Leiden, das mit abnehmendem Estrogenspiegel während der Perimenopause und nach der Menopause auftritt. Momentane Behandlungsmöglichkeiten für die VVA beinhalten eine systematische Hormontherapie, transvaginale Estrogenprodukte und nicht-hormonelle Lubrikanzien sowie Feuchtigkeitscremes. Alle diese Behandlungsoptionen haben jedoch ihre Limitationen. Eine Hormontherapie ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für Brust- und Gebärmutterkrebs und wird nicht empfohlen, wenn die VVA das einzige signifikante Symptom ist. Eine transvaginale Estrogentherapie kann effektiv die Symptome einer VVA behandeln, da aber das Vaginalgewebe bereitwillig das Estrogen in den Blutkreislauf aufnimmt, sind systemische Nebenwirkungen bei der Langzeiteinnahme möglich. Nicht-hormonelle Behandlungsmethoden dagegen sind nicht in der Lage, den Estrogenmangel als zugrunde liegende Ursache genitaler Atrophie, zu beseitigen.</p> <p>Ospemifen ist ein selektiver Estrogenrezeptormodulator (SERM), der spezifisch und mit ähnlicher Affinität die Estrogenrezeptoren α und β bindet. Wie typischerweise auch andere SERM, besitzt Ospemifen mehrere gewebespezifische Wirkungen. Die estrogene Wirkungsweise in der Vagina unterscheidet Ospemifen von anderen momentan erhältlichen SERM.</p>
Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	<p>Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die an 59 Zentren durchgeführt wurde.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patientinnen, die alle der folgenden Kriterien zur Woche 12 (Besuch 4) der Vorläuferstudie (15-50310) erfüllten, waren an dieser Studie teilnahmeberechtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme und Bereitschaft, die Anforderungen der Dosierung zu erfüllen sowie alle erforderlichen Studienbesuche abzuschließen • Vollständige Entfernung des Uterus • Erfüllen der Einschlusskriterien für die Studie 15-50310 • Abschluss der Studie 15-50310 <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patientinnen ohne Uterus, auf die eines der folgenden Kriterien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<p>zutraf, waren nicht teilnahmeberechtigt an der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikant abnorme Befunde bei der Abschlussvisite nach zwölf Wochen-in der Studie 15-50310 • Jeder physische oder mentale Zustand, der die Patientin nach Ansicht des Prüfarztes hätte daran hindern können, die Studienprozeduren korrekt zu erfüllen 														
4	Intervention	Die Patientinnen nahmen über den Behandlungszeitraum von 52 Wochen jeden Morgen 60 mg Ospemifen zur Mahlzeit ein.														
5	Ziele	<p>Ziel der Studie:</p> <p>Das Ziel der Studie war die Bewertung der Langzeitsicherheit einer täglichen Dosis von 60 mg Ospemifen zur Behandlung von VVA bei postmenopausalen Frauen ohne Uterus.</p>														
6	Zielkriterien	<p>Die folgenden Untersuchungszeitpunkte waren im Protokoll definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Visite</th> <th>Zeitpunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Tag 1</td> </tr> <tr> <td>Telefonkontakt</td> <td>Woche 13 ± sieben Tage</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Woche 26 ± sieben Tage</td> </tr> <tr> <td>Telefonkontakt</td> <td>Woche 39 ± sieben Tage</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Woche 52 ± sieben Tage; oder Studienabbruch</td> </tr> <tr> <td>4 (Nachbeobachtung)</td> <td>Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Klinische Laboruntersuchungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämatologische Blutuntersuchungen (Anzahl der roten Blutkörperchen (RBC), Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC), Hämoglobin, Hämatokritwert, u.a.) ○ Chemische Blutuntersuchungen (Albumin, Creatinin, Harnsäure, u.a.) ○ Koagulation (Fibrinogen, Antithrombin-III-Antigen, u.a.) ○ Urinuntersuchung ○ Lipide (Cholesterin, Triglyceride, u.a.) ○ Hormone (Estradiol, Testosteron, Follikelstimulierendes Hormon (FSH), u.a.) • Laboruntersuchung und Vitalparameter • Gynäkologische Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> ○ Optische Beurteilung der Vagina (Petechie, Rötung der Schleimhaut, Trockenheit, u.a.) 	Visite	Zeitpunkt	1	Tag 1	Telefonkontakt	Woche 13 ± sieben Tage	2	Woche 26 ± sieben Tage	Telefonkontakt	Woche 39 ± sieben Tage	3	Woche 52 ± sieben Tage; oder Studienabbruch	4 (Nachbeobachtung)	Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Visite	Zeitpunkt															
1	Tag 1															
Telefonkontakt	Woche 13 ± sieben Tage															
2	Woche 26 ± sieben Tage															
Telefonkontakt	Woche 39 ± sieben Tage															
3	Woche 52 ± sieben Tage; oder Studienabbruch															
4 (Nachbeobachtung)	Vier Wochen ± fünf Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Beurteilung nach einer 4-Punkte-Skala: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0=nicht ausgeprägt ▪ 1=schwach ausgeprägt ▪ 2=mäßig ausgeprägt ▪ 3=stark ausgeprägt • Pap-Test • Abtasten der Brust und Mammographie
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Circa 795 Patientinnen (265 pro Behandlungsgruppe) waren für die 12-wöchige Vorläuferstudie vorgesehen. Mit einer erwarteten Ausfallrate von 15 % wurde geschätzt, dass ungefähr 676 Patientinnen die 12-wöchige Studie beenden würden. Etwa die Hälfte der teilnehmenden Frauen hatte eine vollständige Entfernung des Uterus. Deshalb wurde angenommen, dass circa 338 Patientinnen für die Aufnahme in die Erweiterungsstudie geeignet wären.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Es handelt sich um eine offene Studie mit den Patientinnen, die die Studie 15-50310 beendet hatten und keinen Uterus mehr besitzen. Alle Patientinnen erhielten Ospemifen 60 mg.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit: Patient.</p> <p>Jeder Patient wurde einzeln untersucht und bewertet.</p> <p>Für alle Analysen wurde die Intent-to-treat Population verwendet. Keine der 301 Patientinnen musste aus der ITT Population ausgeschlossen werden, da alle mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>
11	Statistische Methoden	<p>Die Änderung ab Baseline entspricht der Änderung gegenüber dem Wert vor der Behandlung. Daher wurde der Baselinewert der Studie 15-50310 verwendet.</p> <p>Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet, falls nicht anders angegeben. Deskriptive Zusammenfassung der stetigen Variablen enthielt den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median, das Minimum und das Maximum. Deskriptive Zusammenfassung der kategorialen Variablen enthielt die absoluten und relativen Häufigkeiten.</p> <p>Die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden zwischen den Behandlungsgruppen mittels deskriptiver Statistik verglichen.</p> <p>Demographische und Baseline Charakteristika wurden anhand der vorhandenen Daten zusammengefasst. Patientinnen mit fehlenden Werten wurden für die deskriptive Zusammenfassung ausgeschlossen.</p> <p>Die Studienparameter wurden anhand der OC in Woche 26 ± sechs Wochen (falls Daten vorhanden), der OC in Woche 52 ± sechs Wochen und Woche 52 mit Hilfe des last-observation-carried-forward (LOCF) Verfahrens zusammengefasst. Patientinnen mit fehlenden Werten wurden für die Zusammenfassung ausgeschlossen.</p> <p>Alle statistischen Analysen wurde mit der SAS[®] Version 8.2</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt.
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Patientinnen aus Studie 15-50310: 302 ITT-Population: 301 Ausschluss aus ITT-Population: 1</p> <p>Ospemifen zugewiesen (n=301):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie vollständig absolviert (n=184) <ul style="list-style-type: none"> - Ohne schwere Protokollverletzung: n=166 - Mit schwerer Protokollverletzung: n=18 <p>Ospemifen zugewiesen und Einnahme abgebrochen (n=117) aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patientenwunsch: n=40 - Lost to Follow-up: n=17 - Unerwünschtes Ereignis: n=37 - Schwere Protokollverletzung: n=3 - Unerlaubte Begleitmedikation: n=1 - Non-Compliance: n=12 - Andere Gründe: n=7 <p>Flow-Chart: Abbildung 4-59.</p>
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie wurde zwischen dem 08. Mai 2006 und dem 22. Dezember 2008 durchgeführt.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Darstellung der Patientencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1.
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar (einarmlige Studie). Es handelt sich um eine 52-wöchige Erweiterungsstudie der Vorläuferstudie 15-50310.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Insgesamt waren 301 Patientinnen in der ITT Population.
17	Ergebnisse und Schätzmethode	Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3.
18	Zusätzliche Analysen	Keine zusätzlichen Analysen vorhanden.
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3.
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser offenen Langzeitsicherheitsstudie, dass eine tägliche Dosis von Ospemifen 60 mg zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome der VVA von postmenopausalen, hysterektomierten Frauen gut vertragen wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext gut übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).
22	Bewertung der Evidenz	Keine Informationen zur Bewertung der Evidenz gegeben (einarmige Studie).
a: nach TREND 2004 Quelle: (Shionogi 2009c)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT²² dar.

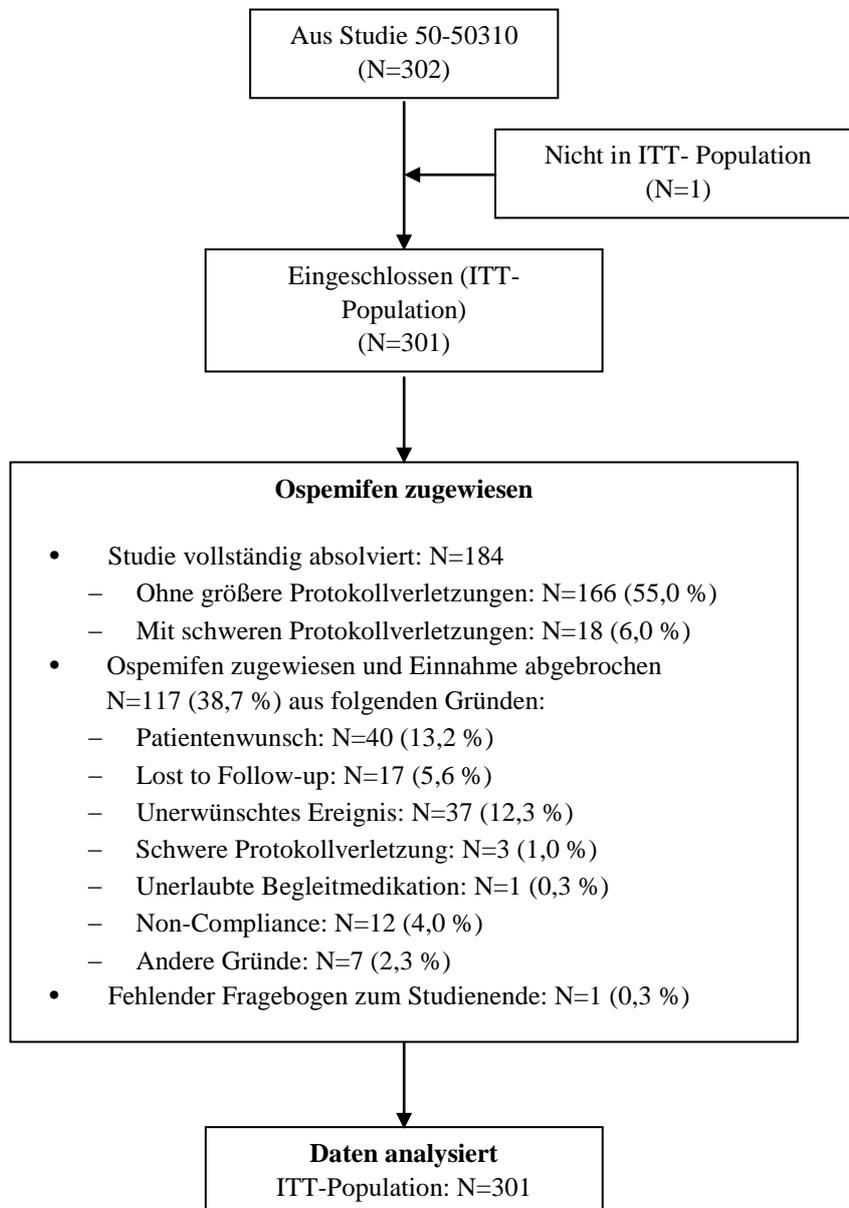


Abbildung 4-59: Flow Chart der Patienten in der Studie 15-50312

²² Das Flow-Chart wurde nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004) dargestellt. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. *Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement.* Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-50310

Studie: 15-50310

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Data on File: Clinical Study Report, 15-50310 (Shionogi 2009a)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie wurde randomisiert durchgeführt. A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig. Die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet. Der Randomisierungscode war computergeneriert. A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Es handelte sich um eine

für die Patientinnen und das medizinische Personal identisch aussehende,
nummerierte Studienmedikation. A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen hatten keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der Patientinnen. A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgten gemäß dem ITT-Prinzip. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch die endpunktspezifischen oder die endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Anteil der Responder (physiologische und symptomatische Änderung) in Woche 12****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. A

Endpunkt: Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. A

Endpunkt: Abnahme der Intensität des MBS vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. A

Endpunkt: Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline (Randomisierung) bis Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. A

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. A

Endpunkt: Abnahme der Intensität des Symptoms Dyspareunie von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. A

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. A

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang

zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. A

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. A

Endpunkt: Sicherheitsendpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. A

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-50310x

Studie: 15-50310x

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Data on File: Clinical Study Report, 15-50310x (Shionogi 2009b)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie wurde randomisiert durchgeführt. B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Patientinnen setzten die Behandlung so fort, wie sie in Studie 15-50310 randomisiert wurden. Demnach sind die Gruppenteilung sowie die Erzeugung des Randomisierungs-codes aus der Studie 15-50310 maßgeblich. B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Es handelte sich um eine für die Patientinnen und das medizinische Personal identisch aussehende, Studienmedikation. B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Patientenmedikation. B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen hatten keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der Patientinnen. B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgten gemäß dem ITT-Prinzip. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. B

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Sicherheitsendpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Patientenmedikation. B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientin noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. B

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-50718

Studie: 15-50718

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Data on File: Clinical Study Report, 15-50718 (Shionogi 2011)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie wurde randomisiert durchgeführt. C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig. Die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet. Der Randomisierungsplan wurde von einem Statistiker erstellt. C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Es handelte sich um eine für die Patientinnen und das medizinische Personal identisch aussehende, nummerierte Studienmedikation. Jeder Patientin wurde in aufsteigender Reihenfolge ein individueller Randomisierungscode zugeteilt, welcher nur einmal verwendet wurde. C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Der Untersucher, die Patientinnen und der Sponsor und seine Vertreter waren bezüglich der Studienbehandlung verblindet. Aussehen und Geschmack der Ospemifen und Placebo Tabletten waren identisch. Alle Behandlungen wurden identisch verpackt und gekennzeichnet, um Entblindung zu vermeiden. C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen hatten keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der Patientinnen. C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch die endpunktspezifischen oder die endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Sicherheitsendpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Untersucher, die Patientin und der Sponsor und seine Vertreter waren bezüglich der Studienbehandlung verblindet. C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung wurde anhand der „Intent-to-treat“ [ITT] Population für die Patientinnen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, dargestellt. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientin noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. C

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-50821

Studie: 15-50821

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Data on File: Clinical Study Report, 15-50821 (Shionogi 2010)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie wurde randomisiert durchgeführt. D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet. Der Randomisierungscode war computergeneriert. D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Es handelte sich um eine für die Patientinnen und das medizinische Personal identisch aussehende, nummerierte Studienmedikation. Jeder Patientin wurde in sequenzieller Reihenfolge ein individueller Randomisierungscode zugeteilt, welcher nur einmal verwendet wurde. D

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen hatten keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der Patientinnen. D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgten gemäß dem ITT-Prinzip. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt. D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. D

Endpunkt: Abnahme der Intensität des MBS von Baseline bis Woche 12**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. D

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.
D

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. D

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt. D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunktes ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. D

Endpunkt: Abnahme der Intensität des MBS Dyspareunie von Baseline bis Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt. D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunktes ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. D

Endpunkt: Abnahme der Intensität des Symptoms vaginale Trockenheit von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt. D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunktes ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. D

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt. D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunktes ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. D

Endpunkt: Abnahme der Intensität des Symptoms vulvovaginale(r) Juckreiz oder Reizung von Baseline bis Woche 12, sofern das Symptom zu Baseline in mittelschwerer oder schwerer Ausprägung vorlag**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt. D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunktes ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. D

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

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt. D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunktes ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen

Endpunkt als niedrig eingestuft. D

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Rücklaufquote für den Fragebogen betrug mindestens 90 %. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt. D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunktes ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. D

Endpunkt: Sicherheitsendpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patientinnen noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation. D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für die Sicherheitsendpunkte. D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patientinnen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. D

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-50312

Studie: 15-50312

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Data on File: Clinical Study Report, 15-50312 (Shionogi 2009c)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Da es sich um eine offene und einarmige Studie handelt, erfolgte keine Zuordnung zu Behandlungsgruppen. E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene und einarmige Studie handelt, wurden die Gruppen nicht zeitlich parallel verfolgt. E

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar nein

Da es sich um eine offene und einarmige Studie handelt, gibt es keine vergleichbaren Gruppen. Prognostisch relevante Faktoren wurden nicht in der Studie untersucht. E

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene und einarmige Studie handelt, erfolgte keine Verblindung von Patienten. E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene und einarmige Studie handelt, erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen. E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Sicherheitsendpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene und einarmige Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ berücksichtigt. Hier sind alle Patientinnen eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Somit wurde das ITT Prinzip eingehalten. E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts. E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:
