

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fezolinetant (VEOZA™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber der zVT auf Endpunktebene	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
ALT	Alaninaminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HT	Hormontherapie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10
KI	Konfidenzintervall
MENQOL	Menopause-specific Quality of Life Questionnaire
NK3R	Neurokinin 3 Rezeptor
PGI-C SD	Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance
PGI-C VMS	Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms
PGI-S SD	Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance
PROMIS SD SF 8b	Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b
PROMIS SRI SF 8a	Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep-Related Impairment – Short Form 8a
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Study)
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
VMS	Vasomotorische Symptome
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma GmbH
Anschrift:	Ridlerstraße 57 80339 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma Europe B.V.
Anschrift:	Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fezolinetant
Handelsname:	VEOZA™
ATC-Code:	G02CX06
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	43093
Pharmazentralnummer (PZN)	18821803; 18821832
ICD-10-GM-Code	N95.1; N95.9
Alpha-ID	I7620 Aufsteigende Hitze I14388 Climacterium tardum I7621 Fliegende Hitze I7622 Hitzewallungen I88181 Hitzewallungen in der Menopause I7611 Klimakterische Hitzewellen I74983 Klimakterische Krankheit bei der Frau I7612 Klimakterische Schlaflosigkeit I74984 Klimakterische Symptome bei der Frau I7610 Klimakterische Wallungen I7618 Klimakterische Zustände I14386 Klimakterium I28835 Menopause I65764 Menopausensymptome I7616 Menopausensyndrom I88188 Schlaflosigkeit in der Menopause I7624 Wallungen I14387 Wechseljahre I7600 Klimakterische Beschwerden I7603 Klimakterische Dysfunktion I7595 Klimakterische Störung I7601 Klimakterisches Hormonmangelsyndrom I7602 Klimakterisches Syndrom I76589 Menopausale Störung I7608 Menopausenstörung I7597 Postklimakterische Beschwerden I7596 Postklimakterische Störung I20291 Postmenopause I7607 Postmenopausenkonflikt I7604 Postmenopausensyndrom I7598 Wechseljahrsbeschwerden

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
VEOZA wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind (siehe Abschnitt 5.1).	07.12.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilpopulation a</u> ^c VEOZA wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die nicht für eine Hormontherapie (HT) in Frage kommen.	Beobachtendes Abwarten
	<u>Teilpopulation b</u> ^d VEOZA wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die für eine HT in Frage kommen.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT (bei Frauen mit intaktem Uterus (Östrogen-Gestagen-Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Östrogen))

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Vollständige Bezeichnung Teilpopulation a): VEOZA wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die nicht für eine Hormontherapie (HT) in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben.

d: Vollständige Bezeichnung Teilpopulation b): VEOZA wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben.

Abkürzungen: HT: Hormontherapie; VMS: vasomotorische Symptome

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für das Anwendungsgebiet (AWG) „Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind“ wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 25.06.2020 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben
 - *Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT (bei Frauen mit intaktem Uterus (Östrogen-Gestagen-Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Östrogen))*
- Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT nicht in Frage kommen, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben
 - *Beobachtendes Abwarten*

Wie im Beratungsgespräch ausgeführt, erfüllt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Patientin das Kriterium „nicht für eine HT in Frage kommend“, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien auf die Patientin zutrifft:

- **HT Contraindicated:**
 - Bei der Patientin liegt aus medizinischen Gründen eine Kontraindikation für eine HT vor.
- **HT Caution:**
 - Eine HT kann für die Patientin mit einem relevanten Sicherheitsrisiko verbunden sein.
- **HT Stoppers:**
 - Die Patientin hat eine vorherige HT abgebrochen.
- **HT Averse:**
 - Eine HT wird seitens der Patientin nach einem ärztlichen Beratungsgespräch über den Nutzen und die Risiken der HT abgelehnt.

Die Astellas Pharma GmbH folgt der im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA benannten zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Teilpopulation a): Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen:

Die Ableitung des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt auf Grundlage einer Meta-Analyse der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT. Bei allen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte (RCT) und multizentrische Studien im Parallelgruppendesign. Aufgrund weitgehend identischer Studiendesigns, der identischen Vergabe der Studienmedikation, in wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfpläne sowie der Homogenität der im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Studienpopulationen ist eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studien methodisch sinnvoll.

Da ein niedriges Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene vorliegt, ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch einzustufen. Die umfassende meta-analytische Evidenz erlaubt daher die Ableitung eines aussagekräftigen Nachweises (Beleg) über den Zusatznutzen von Fezolinetant.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT für die erhobenen Endpunkte zu Woche 12 herangezogen. Die Daten zu Woche 24 und 52 aus den Studien DAYLIGHT und SKYLIGHT-4 bestätigen die Nachhaltigkeit der Effekte.

Auf Basis der Ergebnisse der verfügbaren Evidenz lässt sich für **die Teilpopulation a)** ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Fezolinetant ableiten (siehe Tabelle 1-7). Im Vergleich zur zVT führt die Behandlung mit Fezolinetant zu erheblichen und klinisch bedeutsamen Verbesserungen in der Morbidität und Lebensqualität der Patientinnen bei sehr guter Verträglichkeit auf Placebo-Niveau.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Fezolinetant wird gegenüber der zVT eine wirksame und nachhaltige Verbesserung von vasomotorischen Symptomen und somit eine bisher nicht erreichte und patientenrelevante Verbesserung des therapeutischen Nutzens erreicht. Insbesondere eine statistisch signifikante, erhebliche Verringerung der Häufigkeit und Schwere vasomotorischer Symptome, dem Leitsymptom dieses Anwendungsgebiets, ist maßgeblich für das Ausmaß des Zusatznutzens. Der Anteil an Patientinnen, die einen vollständigen Rückgang moderater bis schwerer VMS erreichten, war unter Behandlung mit Fezolinetant im Vergleich zur zVT auf mehr als das Doppelte erhöht. Bereits nach zwölf Wochen kam es bei 16,8 % der Patientinnen durch die Behandlung mit Fezolinetant zu einem vollständigen Rückgang von vasomotorischen Beschwerden. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Reduktion der VMS-Schwere zu erreichen, war unter Behandlung mit Fezolinetant im Vergleich zur zVT um mehr als 70 % erhöht. Insgesamt war die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch bedeutsame Verbesserung vasomotorischer Symptome zu erreichen (PGI-C VMS), für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant 53 % höher als mit Placebo.

Außerdem wurde durch Fezolinetant eine klinisch bedeutsame Verbesserung von Schlafproblemen und Schlafstörungen erzielt. Bei 49,3 % der Patientinnen konnte nach 12 Wochen eine klinisch bedeutsame Verbesserung von Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) und bei 42,9 % eine klinisch relevante Verbesserung bei Schlafbezogenen Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) durch die Behandlung mit Fezolinetant erreicht werden. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung von Schlafproblemen und Schlafstörungen zu erreichen, war für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant im Vergleich zur zVT um 35 % (PGI-S SD) beziehungsweise um 47 % (PGI-C SD) erhöht.

Bei der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) zeigte sich mit Fezolinetant eine Verbesserung um bis zu 31 %.

Zudem wirkte sich die Therapie mit Fezolinetant nachweislich positiv auf die Lebensqualität der Patientinnen aus. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MENQOL) zu erreichen, war für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant im Vergleich zur zVT um mehr als 20 % erhöht.

Das Sicherheitsprofil von Fezolinetant ist vergleichbar mit Placebo, was die sehr gute Verträglichkeit belegt.

Mit Fezolinetant ist somit erstmalig eine nicht-hormonelle, wirksame und sichere Behandlung von vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind, möglich. Für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen, schließt Fezolinetant eine wesentliche therapeutische Lücke.

In der Gesamtschau ergibt sich eine nachgewiesene starke Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Fezolinetant gegenüber der zVT und somit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Patientinnen mit moderaten bis schweren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die nicht für eine HT in Frage kommen.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber der zVT auf Endpunktebene

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert		
Morbidität – Vasomotorische Beschwerden								
VMS-Häufigkeit								
<i>Reduktion um 100 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	513	86 (16,8 %)	523	36 (6,9 %)	2,36 [1,64 – 3,40]	<0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
<i>Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	513	223 (43,5 %)	523	119 (22,8 %)	1,83 [1,52 – 2,19]	<0,001		
<i>Reduktion um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	513	328 (63,9 %)	523	212 (40,5 %)	1,53 [1,36 – 1,73]	<0,001		
VMS-Schwere								
<i>Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	513	217 (42,3 %)	523	124 (23,7 %)	1,74 [1,45 – 2,09]	<0,001		
Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)								
<i>Klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	468	338 (72,2 %)	445	207 (46,5 %)	1,53 (1,36 – 1,71)	<0,001		
Morbidität – Schlafstörungen								
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)								
<i>Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	511	252 (49,3 %)	521	198 (38,0 %)	1,28 [1,12 – 1,46]	<0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)								
<i>Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^b	287	123 (42,9 %)	296	93 (31,4 %)	1,24 [1,02 – 1,51]	0,031		
Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)								
<i>Verbesserung um mindestens 15 % von Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	511	293 (57,3 %)	520	219 (42,1 %)	1,35 [1,21 – 1,51]	<0,001		
Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)								
<i>Klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert		
Meta-Analyse ^a	468	258 (55,1 %)	444	166 (37,4 %)	1,47 [1,27 – 1,69]	<0,001		
Weitere Morbidität								
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)								
<i>Verbesserung der Domäne Absentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	251	20 (8,0 %)	241	12 (5,0 %)	1,60 [0,80 – 3,20]	0,184	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	
<i>Verbesserung der Domäne Präsentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	249	160 (64,3 %)	239	122 (51,0 %)	1,25 [1,08– 1,46]	0,004		
<i>Verbesserung der Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	249	157 (63,1 %)	239	115 (48,1 %)	1,31 [1,11 – 1,54]	0,001		
<i>Verbesserung der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	511	292 (57,1 %)	518	247 (47,7 %)	1,17 [1,04 – 1,31]	0,007		
Lebensqualität								
Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)								
<i>Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^c	1033	503 (48,7 %)	1028	398 (38,7 %)	1,21 [1,10 – 1,33]	<0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<i>Verbesserung der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^c	1033	659 (63,8 %)	1028	483 (47,0 %)	1,35 [1,25 – 1,45]	<0,001		
Verträglichkeit								
Unerwünschte Ereignisse (AE)								
<i>AE bis Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^c	1038	446 (43,0 %)	1038	459 (44,2 %)	0,98 [0,89 – 1,07]	0,610	Zusatznutzen nicht belegt	
<i>Schwerwiegende AE bis Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^c	1038	18 (1,7 %)	1038	8 (0,8 %)	2,11 [0,93 – 4,78]	0,074		
<i>Schwere AE bis Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^c	1038	12 (1,2 %)	1038	17 (1,6 %)	0,73 [0,35 – 1,53]	0,403		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	
Nicht schwere AE bis Woche 12							
Meta-Analyse ^c	1038	443 (42,7 %)	1038	454 (43,7 %)	0,98 [0,89 – 1,08]	0,669	
AE, das zum Abbruch der Behandlung führte, bis Woche 12							
Meta-Analyse ^c	1038	27 (2,6 %)	1038	38 (3,7 %)	0,71 [0,43 – 1,19]	0,194	
<p>a: Meta-Analyse basierend auf den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT</p> <p>b: Meta-Analyse basierend auf den Studien SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2</p> <p>c: Meta-Analyse basierend auf den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); KI: Konfidenzintervall; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set bzw. der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Related Impairment – Short Form 8a; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>							

Teilpopulation b): Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die für eine HT in Frage kommen:

Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen, liegen keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vor.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a) VEOZA wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen.	ja
	Teilpopulation b) VEOZA wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die für eine Hormontherapie (HT) in Frage kommen.	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: HT: Hormontherapie; VMS: vasomotorische Symptome		

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

Teilpopulation a): *Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen:*

Morbidität: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Vasomotorische Beschwerden

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen liegt bei der Reduktion der VMS-Häufigkeit um 100 % ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant im Vergleich zu Placebo vor (RR: 2,36 [95 %-KI: 1,64 – 3,40], p-Wert: < 0,001). Auch bei Analysen der Reduktion der VMS-Häufigkeit um mindestens 75 % und mindestens 50 % zeigte sich ein signifikanter und für die Patientinnen bedeutsamer Effekt zum Vorteil von Fezolinetant im Vergleich zu Placebo. Die Daten zu Woche 24 aus der Studie DAYLIGHT bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Bei der Reduktion der VMS-Schwere liegt in der Meta-Analyse nach zwölf Wochen ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil der Behandlung mit Fezolinetant gegenüber Placebo vor (RR: 1,74 [95 %-KI: 1,45 – 2,09], p-Wert: < 0,001). Die Daten zu Woche 24 aus der Studie DAYLIGHT bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Die Wahrscheinlichkeit, insgesamt eine klinisch bedeutsame Verbesserung vasomotorischer Symptome, gemessen anhand des PGI-C VMS, zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant 53 % höher als unter Placebo (RR: 1,53 [95 %-KI: 1,36 – 1,71], p-Wert: < 0,001). Die Daten zu Woche 24 aus der Studie DAYLIGHT bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Für die Patientinnen kann mit Fezolinetant somit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche therapierelevante Verbesserung bei vasomotorischen Symptomen, dem äußerst belastenden Leitsymptom im Anwendungsgebiet, erreicht werden. Für die Kategorie *Morbidität – Vasomotorische Beschwerden*, ergibt sich folglich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

Schlafstörungen

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen liegen sowohl im PROMIS SD SF 8b als auch im PROMIS SRI SF 8a statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zum Vorteil von Fezolinetant im Vergleich zu Placebo vor (RR: 1,28 [95 %-KI: 1,12 – 1,46], p-Wert: < 0,001; beziehungsweise RR: 1,24 [95 %-KI: 1,02 – 1,51], p-Wert: 0,031). Die Daten zu Woche 24 bestätigen die Nachhaltigkeit der Effekte.

Weiterhin liegen in der Meta-Analyse nach zwölf Wochen statistisch signifikante und für die Patientinnen bedeutsame Vorteile der Behandlung mit Fezolinetant gegenüber Placebo für die Instrumente PGI-S SD und PGI-C SD vor (RR: 1,35 [95 %-KI: 1,21 – 1,51], p-Wert: < 0,001; beziehungsweise RR: 1,47 [95 %-KI: 1,27 – 1,69], p-Wert: < 0,001). Die Daten zu Woche 24 bestätigen die Nachhaltigkeit der Effekte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Patientinnen ist diese nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung bei Schlafproblemen, Schlafmangel, und verminderter Schlafqualität von enormer Bedeutung, u. a. wegen der weitreichenden Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität. Für die Kategorie *Morbidität – Schlafstörungen* ergibt sich daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

Weitere Morbidität

In den WPAI-Domänen Präsentismus, Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität und Aktivitätsbeeinträchtigung liegen in der Meta-Analyse nach zwölf Wochen statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zum Vorteil von Fezolinetant im Vergleich zu Placebo vor (Präsentismus: RR: 1,25 [95 %-KI: 1,08 – 1,46], p-Wert: 0,004; Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität: RR: 1,31 [95 %-KI: 1,11 – 1,54], p-Wert: 0,001; Aktivitätsbeeinträchtigung: RR: 1,17 [95 %-KI: 1,04 – 1,31], p-Wert: 0,007). Die Daten zu Woche 24 bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Für die Kategorie *weitere Morbidität* ergibt sich für die Patientinnen eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens und daher ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

Zusammenfassung der Morbidität

Zusammenfassend ergibt sich aus den patientenrelevanten Vorteilen von Fezolinetant durch eine erhebliche Verringerung bis zum vollständigen Rückgang der Häufigkeit sowie erheblicher Reduktion der Schwere moderater bis schwerer VMS, aus der bedeutsamen Verbesserung von Schlafproblemen und Schlafstörungen, sowie aus der Verbesserung der Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivität für die Patientinnen in der Domäne Morbidität ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 48,7 % der Patientinnen im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des MENQOL Gesamtscores im Vergleich zum Kontrollarm (38,7 %) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,21 [95 %-KI: 1,10 – 1,33], p-Wert: < 0,001). Eine klinisch relevante Verbesserung der vasomotorischen Domäne des MENQOL trat bei 63,8 % der Patientinnen im Fezolinetant-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (47,0 %) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR: 1,35 [95 %-KI: 1,25 – 1,45], p-Wert: < 0,001). Die Daten zu Woche 24 bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Folglich ergibt sich für die Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit: Zusatznutzen nicht belegt

Über alle Verträglichkeitsendpunkte hinweg traten sehr niedrige Raten an Unerwünschten Ereignissen auf. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Gesamtraten von Unerwünschten Ereignissen (auch bei schwerwiegenden, schweren, nicht schweren oder Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten) zwischen Fezolinetant und Placebo. Insgesamt sind die Sicherheitsprofile der beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, es liegt kein geringerer oder höherer Schaden vor, und ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Fazit: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Basierend auf der umfassenden Evidenz aus den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT konnte gezeigt werden, dass Fezolinetant in der Teilpopulation a) gegenüber der zVT folgende statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bietet:

- Eine erhebliche Verringerung der Häufigkeit bis zu vollständigem Rückgang von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen sowie eine erhebliche Reduktion der VMS-Schwere
- Eine bedeutsame Verbesserung von Schlafproblemen und Schlafstörungen
- Eine Verbesserung der Arbeitsproduktivität und Aktivität
- Eine bedeutsame Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität
- Eine sehr gute Verträglichkeit auf Placebo-Niveau ohne signifikante Unterschiede bei schweren und schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen sowie Therapieabbrüchen aufgrund Unerwünschter Ereignisse.

In der Gesamtschau ergibt sich eine nachgewiesene starke Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Fezolinetant gegenüber der zVT und somit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die nicht für eine HT in Frage kommen.

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

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

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

Die Zielpopulation von Fezolinetant, dargestellt durch die **Teilpopulationen a) und b)**, umfasst Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind.

Die Menopause ist ein natürlicher biologischer Prozess, der Frauen im Alter von etwa 40 bis 65 Jahren betrifft und die natürliche Abnahme der Reproduktionsfähigkeit markiert. Infolge des Alterungsprozesses sezernieren die Ovarien geringere Mengen der reproduktiven Hormone Östrogen und Progesteron, was zu physiologischen Veränderungen führt, die letztendlich das Ausbleiben der Menstruation nach sich ziehen. Durch die Abnahme der ovariellen Hormonproduktion erfahren Frauen eine Vielzahl menopausaler Symptome, einschließlich der charakteristischen vasomotorischen Symptome.

Bei vasomotorischen Symptomen, gekennzeichnet durch Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, handelt es sich um die am häufigsten auftretenden und daher als Leitsymptome bezeichneten Beschwerden im menopausalen Übergang. Typischerweise leiden Frauen mit moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, an einer Vielzahl von Hitzewallungen und Nachtschweißepisoden pro Woche, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können und in der Folge häufig zu privaten und beruflichen Einschränkungen der Patientinnen führen. Da es sich bei der Menopause zwar um einen langfristigen, jedoch zeitlich begrenzten Krankheitszustand handelt, fallen Hitzewallungen in der Menopause nicht unter die Definition eines chronischen Zustands.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Derzeit ist die empfohlene Erstlinienbehandlung für moderate bis schwere vasomotorische Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, gemäß deutscher S3-Leitlinie und internationalen Leitlinien eine Hormontherapie (HT).

Allerdings kommen viele Frauen mit VMS nicht für eine HT in Frage (**Teilpopulation a**), da sie aufgrund von Vorerkrankungen kontraindiziert oder mit relevanten Sicherheitsrisiken verbunden ist. Darüber hinaus gibt es Patientinnen, die die HT aus medizinischen Gründen abbrechen oder sich aufgrund persönlicher Bedenken gegen eine HT entscheiden. Für diese Patientinnen stehen derzeit keine zugelassenen und im Rahmen der GKV erstattbare Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Für **Teilpopulation b**) steht mit der HT eine klinisch wirksame und von den Leitlinien empfohlene Therapie zur Verfügung, die jedoch mit erheblichen Einschränkungen und Gesundheitsrisiken verbunden ist. Diese betreffen beispielsweise die langfristige Sicherheit, da u. a. ein signifikant erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Brustkrebs, Schlaganfälle, tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien mit der HT verbunden ist. Dies unterstreicht den Bedarf an neuen Therapieoptionen, die nicht-hormonell, wirksam und sicher sind.

Fezolinetant ist der erste NK3R-Antagonist mit der Indikation vasomotorische Symptome, die mit der Menopause assoziiert sind. Fezolinetant trägt maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet bei, weil erstmalig auch Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen, behandelt werden können. Es werden nicht nur eine erhebliche Verringerung von Häufigkeit und Schwere vasomotorischer Symptome, sondern auch eine klinisch bedeutsame Verbesserung von Schlafproblemen und Schlafqualität sowie von Beeinträchtigungen der Patientinnen bei Alltagsaktivitäten inkl. der Arbeit erreicht. Dadurch wird die Lebensqualität deutlich und patientenrelevant verbessert. Mittels Fezolinetant kann die derzeit bestehende therapeutische Lücke einer wirksamen, sicheren und nicht-hormonellen Behandlung in der Zielpopulation geschlossen werden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilpopulation a):</u> Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen.	2.071.721 - 2.412.715
	<u>Teilpopulation b):</u> Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die für eine HT in Frage kommen.	517.930 - 603.179
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HT: Hormontherapie; VMS: vasomotorische Symptome		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Teilpopulation a)				
		Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen die nicht für eine HT in Frage kommen.	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben.	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	2.071.721 - 2.412.715
	Teilpopulation b)				
	Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die für eine HT in Frage kommen.	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben.	Zusatznutzen nicht belegt	517.930 - 603.179	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HT: Hormontherapie; VMS: vasomotorische Symptome					

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilpopulation a)</u> Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die nicht für eine HT in Frage kommen.	905,86 €
	<u>Teilpopulation b)</u> Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die für eine HT in Frage kommen.	905,86 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HT: Hormontherapie; VMS: vasomotorische Symptome		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	<u>Teilpopulation a)</u> Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen.	Beobachtendes Abwarten	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben.	Patientenindividuell unterschiedlich	
	<u>Teilpopulation b)</u> Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, bei Frauen, die für eine HT in Frage kommen.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT (bei Frauen mit intaktem Uterus (Östrogen-Gestagen-Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Östrogen))	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben.	Kosten sind abhängig von Präparat, Applikationsform und Symptomen der Patientin ^b	
				Östrogen-Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus Östradiol + Drospirenon	197,58 €
				Östrogenmono-therapie bei Frauen ohne Uterus Tibolon	385,06 €
Östriol	169,51 €				
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die individuellen Jahrestherapiekosten begründen sich durch die patientenindividuell unterschiedlichen Therapiemethoden, abhängig von Präparat, Applikationsform und Symptomen der Patientin.</p> <p>Abkürzungen: HT: Hormontherapie; VMS: vasomotorische Symptome</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Fezolinetant (VEOZA™) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im *Risk-Management-Plan* dargelegt.

Die empfohlene Dosis beträgt 45 mg einmal täglich. VEOZA sollte täglich um etwa dieselbe Zeit mit oder ohne Nahrung und mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Tabletten werden im Ganzen eingenommen; sie dürfen nicht zerbrochen, zerstoßen oder zerkaut werden.

Folgende Gegenanzeigen bestehen für eine Therapie mit VEOZA: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, gleichzeitige Anwendung moderater oder starker CYP1A2-Inhibitoren, bekannte oder vermutete Schwangerschaft.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen bezüglich medizinischer Untersuchung/Beratung, chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B oder C oder aktiver Lebererkrankung, erhöhten Serumwerten von Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST), bekannten oder vorangegangenen Brustkrebserkrankungen oder östrogenabhängigen Malignomen, gleichzeitiger Anwendung von Östrogen-basierter Hormonersatztherapie (ausgenommen lokaler vaginaler Präparate) und Krampfanfällen oder sonstigen konklusiven Erkrankungen in der Vorgeschichte.

Es wurden folgende Wechselwirkungen berichtet: möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Fezolinetant (moderate und starke CYP1A2-Inhibitoren und moderate CYP1A2-Induktoren).

VEOZA ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und während der Stillzeit nicht angezeigt. Es gibt keine Daten zu der Wirkung von Fezolinetant auf die menschliche Fertilität.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Fezolinetant gehören Diarrhoe und Schlaflosigkeit. In der gesamten Studienpopulation wurden keine schweren Nebenwirkungen mit einer Inzidenz über 1 % gemeldet. Die schwerste Nebenwirkung war ein Ereignis eines endometrialen Adenokarzinoms. Die häufigsten Nebenwirkungen von Fezolinetant 45 mg, die zum Absetzen des Arzneimittels führten, waren erhöhte ALT-Serumwerte und Schlaflosigkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Fall einer Überdosierung muss die Person engmaschig überwacht und eine unterstützende Behandlung basierend auf Anzeichen und Symptomen erwogen werden.

Astellas gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Die Maßnahmen, welche für Fezolinetant im *Risk-Management-Plan* zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind alle als routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.