

Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-15

Version: 1.1

Stand: 11.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1773

DOI: 10.60584/A24-15_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.01.2024

Interne Projektnummer

A24-15

DOI-URL

https://dx.doi.org/10.60584/A24-15_V1.1

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://dx.doi.org/10.60584/A24-15_V1.1.

Schlagwörter

Fezolinetant, Menopause, Nutzenbewertung, NCT04003155, NCT04003142, NCT04003389, NCT05033886

Keywords

Fezolinetant, Menopause, Benefit Assessment, NCT04003155, NCT04003142, NCT04003389, NCT05033886

Medizinisch-fachliche Beratung

- Achim Wöckel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Katharina Frangen
- Simone Heß
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
1.5	Änderung im Vergleich zur Version 1.0 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Fezolinetant wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fezolinetant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.01.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.5 Änderung im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 11.06.2024 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 25.04.2024. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In den Kapiteln I 1 und I 5 wurde eine fehlerhafte Wirkstoffbezeichnung korrigiert.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wöckel, Achim	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt	I.16
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.16
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.16
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt	I.17
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.17
I 4.2 Ergebnisse	I.26
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.26
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.27
I 6 Literatur.....	I.28
I Anhang A Suchstrategien.....	I.31
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien	I.32
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.37

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fezolinetant.....	I.5
Tabelle 3: Fezolinetant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fezolinetant.....	I.14
Tabelle 5: Fezolinetant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.27
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo	I.32
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo	I.36

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fezolinetant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.01.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich mit der zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fezolinetant

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie in Frage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen]) ^c
2	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie nicht in Frage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben ^b	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der Fragestellungen 1 und 2 in der Postmenopause befinden. c. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 ist eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientengruppen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt

- Fragestellung 2: Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Fragestellung 1: Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt

Ergebnisse

Für Fragestellung 1 wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurden die Studien DAYLIGHT und SKYLIGHT 4 zum direkten Vergleich von Fezolinetant gegenüber beobachtendem Abwarten identifiziert, für die (basierend auf den vorliegenden Informationen) davon auszugehen ist, dass sie eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Für die vom pU vorgelegten Daten zu diesen Studien ist jedoch nicht hinreichend sicher, dass mindestens 80 % der Patientinnen Fragestellung 2 entsprechen. Die Daten sind daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen für die relevante Population für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu treffen. Im Folgenden werden zunächst die Studien beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet. Des Weiteren wird begründet, warum die weiteren vom pU herangezogenen Studien (SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2) nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Fezolinetant gegenüber beobachtendem Abwarten die 4 Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2, und SKYLIGHT 4. Während in die Studie DAYLIGHT ausschließlich Patientinnen eingeschlossen wurden, für die nach Einschätzung des pUs eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt, hat der pU für die Studien SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 in seinem Dossier entsprechende Teilpopulationen vorgelegt.

Für die Nutzenbewertung zieht der pU Metaanalysen der RCTs DAYLIGHT, SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 zu Woche 12 (Fezolinetant: N = 1039 vs. Placebo: N = 1038) heran und stellt ergänzend Metaanalysen der RCTs DAYLIGHT und SKYLIGHT 4 zu Woche 24 (Fezolinetant: N = 752 vs. Placebo: N = 741) sowie die Ergebnisse der Einzelstudien zu Woche 12 und sofern vorhanden zu Woche 24 und 52 dar.

Studie DAYLIGHT

Bei der Studie DAYLIGHT handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Fezolinetant mit Placebo verglichen wurde.

Eingeschlossen wurden menopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert waren. Die Patientinnen mussten in den letzten 10 Tagen vor Randomisierung im Mittel mindestens 7 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag berichtet haben. Entsprechend der Einschlusskriterien musste für die Patientinnen zudem eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommen. Dazu musste mindestens 1 der nachfolgenden Kriterien erfüllt sein:

- Kontraindikation: Patientinnen mit nicht abgeklärten vaginalen Blutungen, Brustkrebs oder estrogenabhängigen Tumoren in der Vorgeschichte, arteriellen thromboembolischen Erkrankungen oder Überempfindlichkeit gegen Estrogen- und Progesterontherapie oder Porphyrurie
- Risikofaktor: Patientinnen mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Hyperlipidämie, Migräne, Fettleibigkeit (Body-Mass-Index [BMI] > 29,9 kg/m²), systemischer Lupus erythematodes, Epilepsie, familiäre Vorgeschichte von Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades oder Brustkrebs-Suszeptibilitäts(BRCA)-1- und BRCA2-Mutation oder Rauchen (aktuell)
- Abbruch einer Hormonersatztherapie: Patientinnen, die eine Hormonersatztherapie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen oder auf ärztlichen Rat (Dauer der Hormonersatztherapie oder Alter der Patientin [≥ 60 Jahre]) abgebrochen haben

- Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie: Patientinnen, die eine Hormonersatztherapie nach einem ärztlichen Beratungsgespräch abgelehnt haben

Die insgesamt 453 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 zufällig einer 24-wöchigen Behandlung mit Fezolinetant (N = 227) oder Placebo (N = 226) zugewiesen.

Die Anwendung von Fezolinetant erfolgte in der Studie weitestgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen Placebo. Da in der Studie regelmäßige Visiten (alle 2 bis 4 Wochen) stattfanden und in der S3-Leitlinie zur Peri- und Postmenopause keine Handlungsempfehlungen bzw. konkret zu beobachtende Parameter angegeben, wird dies im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen von Baseline bis Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie SKYLIGHT 4

In der doppelblinden RCT SKYLIGHT 4 wurde der Vergleich von Fezolinetant mit Placebo über eine 52-wöchige Behandlungsdauer untersucht.

Es wurden Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit Menopause-assoziierten vasomotorischen Symptomen eingeschlossen. Eine Einschränkung auf Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen gab es gemäß Einschlusskriterien nicht.

Die Teilnahme an der Studie war nicht auf Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kam, beschränkt. Der pU bildet daher für die Nutzenbewertung post hoc eine Teilpopulation basierend auf den 4 Kriterien Kontraindikation (ohne Porphyrie), Risikofaktor, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie. Die vom pU ausgewertete Teilpopulation der Studie SKYLIGHT 4 umfasst 526 Patientinnen im Fezolinetant- und 515 Patientinnen im Placeboarm.

Die Anwendung von Fezolinetant erfolgte in der Studie weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen Placebo. Da in der Studie regelmäßige Visiten (alle 2 bis 4 Wochen) stattfanden, wird dies im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Primäre Endpunkte der Studie waren die Häufigkeit und der Schweregrad von UEs, sowie der Anteil an Patientinnen mit Endometriumhyperplasie oder -karzinom. Patientenrelevante

sekundäre Endpunkte wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studien SKYLIGHT 1 und 2

Bei den Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 handelt es sich jeweils um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Fezolinetant mit Placebo. Beide Studien wurden weitestgehend analog geplant und durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien waren identisch.

Eingeschlossen wurden Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten vasomotorischen Symptomen. Gemäß Einschlusskriterien mussten bei diesen Patientinnen in den letzten 10 Tagen vor Randomisierung im Mittel mindestens 7 bis 8 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag oder 50 bis 60 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche aufgetreten sein.

Die Teilnahme an der Studie war nicht auf Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kam, beschränkt. Der pU bildet daher für die Nutzenbewertung eine Teilpopulation basierend auf den 4 Kriterien Kontraindikation (ohne Porphyrie), Risikofaktor, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie. Die vom pU ausgewertete Teilpopulation der Studie SKYLIGHT 1 umfasst 142 Patientinnen im Fezolinetant- und 148 im Placeboarm. Für die Studie SKYLIGHT 2 waren es 145 Patientinnen im Fezolinetant- und 149 Patientinnen im Placeboarm.

Beide Studien umfassen eine doppelblinde placebokontrollierte Phase bis Woche 12 und eine nicht-kontrollierte Extensionsphase im Anschluss. In der 40-wöchigen Extensionsphase wurden die Patientinnen des Placeboarms zufällig einer Behandlung mit Fezolinetant (30 mg/Tag oder 45 mg/Tag) zugeteilt. Patientinnen, die zu Studienbeginn einem der beiden Fezolinetantarme zugewiesen wurden, setzten ihre Behandlung in der Extensionsphase fort.

Die Anwendung von Fezolinetant erfolgte in beiden Studien weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen Placebo. Da in den Studien regelmäßige Visiten (alle 2 bis 4 Wochen) stattfanden, wird dies im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Als koprimäre Endpunkte waren in beiden Studien die Häufigkeit und Schwere von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen zu Woche 4 und Woche 12 definiert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Eignung der vom pU für Fragestellung 2 vorgelegten Evidenz

Operationalisierung des Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie nicht adäquat

Zur Charakterisierung der von Fragestellung 2 umfassten Patientengruppe zieht der pU die 4 Kriterien Kontraindikation, Risikofaktor, Abbruch einer Hormonersatztherapie und die Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie nach einem ärztlichen Beratungsgespräch heran. Die Patientinnen wurden Fragestellung 2 zugeordnet, wenn mindestens 1 Kriterium erfüllt war.

Fragestellung 2 schließt explizit Patientinnen ein, die sich nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben – unabhängig davon, ob die Behandlung für die Patientinnen geeignet ist oder nicht. Das vom pU definierte Kriterium Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie nach einem ärztlichen Beratungsgespräch ist daher als adäquat einzuschätzen. Gleiches gilt für das Kriterium Abbruch einer Hormonersatztherapie. Bei diesen Patientinnen kann davon ausgegangen werden, dass vor Beginn der Hormonersatztherapie ein Beratungsgespräch stattgefunden hat und auch das Absetzen der Therapie in Absprache mit der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes erfolgt ist. Das vom pU definierte Kriterium Kontraindikation steht im Einklang mit den Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften und ist daher ebenfalls adäquat.

Anders verhält es sich bei dem Kriterium Risikofaktor. So stellt der vom pU aufgeführte Risikofaktor Diabetes mellitus gemäß nationaler und internationaler Fachgesellschaften keine Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie dar, vielmehr kann nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung auch bei diesen Patientinnen eine Hormonersatztherapie in Betracht gezogen werden. Auch der Risikofaktor Hyperlipidämie erscheint nicht geeignet, um das Infragekommen einer Hormonersatztherapie grundsätzlich auszuschließen. Für die weiteren vom pU genannten Risikofaktoren liegt keine oder nur wenig Evidenz vor, sodass auch hier eine patientenindividuelle Entscheidung getroffen werden sollte. Dementsprechend ist das Kriterium Risikofaktor ohne weitere Nutzen-Risiko-Abwägung nicht geeignet, um die Patientenpopulation, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt, abzugrenzen.

In der Studie DAYLIGHT wurde der größte Anteil der Patientinnen basierend auf den Kriterien Entscheidungen gegen eine Hormonersatztherapie nach einem ärztlichen Beratungsgespräch (37,2 %) und Vorliegen eines Risikofaktors (36,5 %) in die Studie eingeschlossen. Der Patientengruppe Abbruch einer Hormonersatztherapie gehörten 15,3 % der Patientinnen an und bei 11,1 % lag eine Kontraindikation vor. Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen mit dem Kriterium Risikofaktor in Kombination mit der fehlenden Angabe, wie viele dieser Patientinnen noch ein 2. Kriterium erfüllten, ist aus den zuvor erläuterten Gründen nicht hinreichend sichergestellt, dass mindestens 80 % der Patientinnen der Studie DAYLIGHT Fragestellung 2 zuzuordnen ist.

In den 3 SKYLIGHT-Studien stellte das Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie kein Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar. Für die vom pU vorgelegten Teilpopulationen dieser Studien liegen jeweils keine Angaben zur Verteilung der Patientinnen auf die verschiedenen Kriterien vor. Es ist für die 3 SKYLIGHT-Studien daher unklar, ob mindestens 80 % der Patientinnen der Teilpopulationen Fragestellung 2 entsprechen.

SKYLIGHT 4: Keine Einschränkung auf moderate bis schwere vasomotorische Symptome

In die Studie SKYLIGHT 4 konnten Patientinnen mit vasomotorischen Symptomen unabhängig von ihrem Schweregrad eingeschlossen werden. Weder für die Gesamtpopulation noch für die im Dossier dargestellte Teilpopulation der Studie SKYLIGHT 4 liegen Angaben zur Häufigkeit und / oder zum Schweregrad der vasomotorischen Symptome vor. Für die vom pU für die Nutzenbewertung herangezogene Teilpopulation der Studie SKYLIGHT 4 ist, neben der Unsicherheit bezüglich des Nichtinfragekommens einer Hormonersatztherapie, dementsprechend unklar, dass bei mindestens 80 % der Patientinnen – entsprechend der Zulassung von Fezolinetant – vasomotorische Symptome mit moderaten bis schweren Schweregrad vorlagen.

SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2: Studiendauer zu kurz

Für Fezolinetant liegt gemäß Fachinformation keine Einschränkung in Bezug auf die Behandlungsdauer vor. Es wird daher davon ausgegangen, dass Fezolinetant für die Dauer der vasomotorischen Symptome eingenommen wird.

Bei dem vom pU vorgelegten Patientenkollektiv aus den Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 traten mit Mittel seit 75 Tagen Hitzewallungen auf. Studien zeigen, dass häufige Hitzewallungen (an mehr als 6 Tagen in den letzten 2 Wochen) sowie moderate bis schwere Hitzewallungen etwa 4,5 Jahre andauern. Auch die Dauer der Symptome stützt somit die in der vorliegenden Bewertung gewählte Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

In den Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 betrug die placebokontrollierte Phase jeweils nur 12 Wochen. Daher sind die vorgelegten Daten zu diesen beiden Studien für Nutzenbewertung nicht geeignet.

Zusammenfassung

Der pU definiert das Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie anhand der Kriterien Kontraindikation, Risikofaktor, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie, von denen mindestens 1 Kriterium erfüllt sein muss. Wie zuvor beschrieben kann auch bei Vorliegen eines Risikofaktors eine Hormonersatztherapie grundsätzlich in Betracht kommen. Daher ist dieses Kriterium nicht adäquat, um eine Zuordnung zu Fragestellung 2 der Nutzenbewertung festzustellen.

Für die vom pU vorgelegte Studie DAYLIGHT sowie für die vorgelegten Teilpopulationen der Studien SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 ist daher nicht hinreichend sichergestellt, dass mindestens 80 % der Patientinnen Fragestellung 2 entspricht. Darüber hinaus weisen die Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 mit einem vergleichenden Behandlungszeitraum von 12 Wochen eine zu kurze Dauer auf und für die Studie SKYLIGHT 4 ist unklar, wie viele Patientinnen in der Teilpopulation vasomotorische Symptome des Schweregrads moderat bis schwer hatten.

Zusammenfassend ist basierend auf den vorliegenden Informationen weiterhin davon auszugehen, dass die Studien DAYLIGHT und SKYLIGHT 4 jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Wie beschrieben, sind die vom pU vorgelegten Daten der beiden Studien jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind durch den pU Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorzulegen, die Patientinnen mit moderaten bis schweren mit der Menopause-assoziierten vasomotorischen Symptomen, die eines der vom pU definierten Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie erfüllen, umfasst.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Fezolinetant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie in Frage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen]) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie nicht in Frage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben ^b	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der Fragestellungen 1 und 2 in der Postmenopause befinden. c. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 ist eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich mit der zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fezolinetant

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie in Frage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen]) ^c
2	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie nicht in Frage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben ^b	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der Fragestellungen 1 und 2 in der Postmenopause befinden. c. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 ist eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientengruppen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen (siehe

hierzu auch Abschnitt I 4.1). Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der keine Einschränkungen bezüglich der Mindestdauer vornimmt.

I 3 Fragestellung 1: Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fezolinetant (Stand zum 18.12.2023)
- bibliografische Recherche zu Fezolinetant (letzte Suche am 01.12.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Fezolinetant (letzte Suche am 18.12.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Fezolinetant (letzte Suche am 18.12.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Fezolinetant (letzte Suche am 13.02.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fezolinetant (Stand zum 18.12.2023)
- bibliografische Recherche zu Fezolinetant (letzte Suche am 01.12.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Fezolinetant (letzte Suche am 18.12.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Fezolinetant (letzte Suche am 18.12.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Fezolinetant (letzte Suche am 13.02.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurden die Studien DAYLIGHT [2,3] und SKYLIGHT 4 [4-6] zum direkten Vergleich von Fezolinetant gegenüber beobachtendem Abwarten identifiziert, für die (basierend auf den vorliegenden Informationen) davon auszugehen ist, dass sie eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten.

Der pU identifiziert neben den Studien DAYLIGHT und SKYLIGHT 4 noch die Studien SKYLIGHT 1 [7-9] und SKYLIGHT 2 [10-12] und zieht für die Nutzenbewertung Metaanalysen der RCTs DAYLIGHT, SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 zu Woche 12 (Fezolinetant: N = 1039 vs. Placebo: N = 1038) heran. Ergänzend stellt der pU Metaanalysen der RCTs DAYLIGHT und SKYLIGHT 4 zu Woche 24 (Fezolinetant: N = 752 vs. Placebo: N = 741) sowie die Ergebnisse der Einzelstudien zu Woche 12 und sofern vorhanden zu Woche 24 und 52 dar.

Während in die Studie DAYLIGHT ausschließlich Patientinnen eingeschlossen wurden, für die nach Einschätzung des pUs eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt, hat der pU für die Studien SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 in seinem Dossier entsprechende Teilpopulationen vorgelegt. Allerdings definiert der pU die Patientenpopulation, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt, anhand verschiedener Kriterien, von denen nicht alle geeignet sind.

Auch wenn davon auszugehen ist, dass die Studien DAYLIGHT sowie SKYLIGHT 4 jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 enthalten, ist für die vom pU vorgelegten Daten

zu den beiden Studien nicht hinreichend sicher, dass mindestens 80 % der Patientinnen Fragestellung 2 entsprechen. Die Daten sind daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für die von Fragestellung 2 umfasste Patientenpopulation zu treffen. Im Folgenden werden zunächst die Studien beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet. Des Weiteren wird erläutert, warum die weiteren vom pU herangezogenen Studien (SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2) nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Zur Charakterisierung der nachfolgend beschriebenen Studien siehe auch Tabelle 6 und Tabelle 7 in I Anhang B.

Studie DAYLIGHT

Bei der Studie DAYLIGHT handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Fezolinetant mit Placebo verglichen wurde.

Eingeschlossen wurden menopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert waren. Die Patientinnen mussten in den letzten 10 Tagen vor Randomisierung im Mittel mindestens 7 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag berichtet haben. Entsprechend der Einschlusskriterien musste für die Patientinnen zudem eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommen. Dazu musste mindestens 1 der nachfolgenden Kriterien erfüllt sein:

- Kontraindikation: Patientinnen mit nicht abgeklärten vaginalen Blutungen, Brustkrebs oder estrogenabhängigen Tumoren in der Vorgeschichte, arteriellen thromboembolischen Erkrankungen oder Überempfindlichkeit gegen Estrogen- und Progesterontherapie oder Porphyrrie
- Risikofaktor: Patientinnen mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Hyperlipidämie, Migräne, Fettleibigkeit (Body-Mass-Index [BMI] > 29,9 kg/m²), systemischer Lupus erythematodes, Epilepsie, familiäre Vorgeschichte von Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades oder Brustkrebs-Suszeptibilitäts(BRCA)-1- und BRCA2-Mutation oder Rauchen (aktuell)
- Abbruch einer Hormonersatztherapie: Patientinnen, die eine Hormonersatztherapie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen oder auf ärztlichen Rat (Dauer der Hormonersatztherapie oder Alter der Patientin [≥ 60 Jahre]) abgebrochen haben
- Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie: Patientinnen, die eine Hormonersatztherapie nach einem ärztlichen Beratungsgespräch abgelehnt haben

Die insgesamt 453 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Fezolinetant (N = 227) oder Placebo (N = 226) zugewiesen. Die Stratifizierung erfolgte nach Raucherstatus (Raucherin vs. Nicht-Raucherin).

Die Studie umfasst eine bis zu 3-wöchige Screeningphase, eine 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase und eine 3-wöchige Nachbeobachtungsphase für unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Anwendung von Fezolinetant erfolgte in der Studie weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [13]. Anstatt der zugelassenen 45 mg-Filmtablette wurden 2 Filmtabellen à 30 mg und 15 mg verwendet. Im Rahmen der Zulassung wurde die Bioäquivalenz der beiden Formulierungen auf Basis der Studie 2693-CL-0010 nachgewiesen [14,15]. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen Placebo. Die Studie war demnach nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Da in der Studie regelmäßige Visiten (alle 2 bis 4 Wochen) stattfanden und in der S3-Leitlinie zur Peri- und Postmenopause keine Handlungsempfehlungen bzw. konkret zu beobachtende Parameter angegeben sind [16], wird dies im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptome von Baseline bis Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie SKYLIGHT 4

In der doppelblinden RCT SKYLIGHT 4 wurde der Vergleich von Fezolinetant mit Placebo untersucht.

Es wurden Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit Menopause-assoziierten vasomotorischen Symptomen eingeschlossen. Eine Einschränkung auf Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen gab es gemäß Einschlusskriterien nicht. Der Body-Mass-Index musste zwischen 18 und 38 kg/m² liegen.

In die Studie wurden insgesamt 1831 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Fezolinetant 30 mg/Tag, Fezolinetant 45 mg/Tag und Placebo zugewiesen. Die Stratifizierung erfolgte nach Raucherstatus (Raucherin vs. Nicht-Raucherin). Da eine Fezolinetant-Dosierung von 30 mg nicht von der Zulassung umfasst ist [13], wird dieser Studienarm vom pU im Dossier nicht weiter betrachtet. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Die Teilnahme an der Studie war nicht auf Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kam, beschränkt. Der pU bildet daher für die Nutzenbewertung post hoc eine Teilpopulation basierend auf den 4 Kriterien Kontraindikation (ohne Porphyrrie), Risikofaktor, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie (siehe Abschnitt zur Studie DAYLIGHT). Die vom pU ausgewertete Teilpopulation der Studie SKYLIGHT 4 umfasst 526 Patientinnen im Fezolinetant- und 515 Patientinnen im Placeboarm.

Die Studie besteht aus einer Screeningphase von bis zu 50 Tagen, gefolgt von einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase von 3 Wochen.

Die Anwendung von Fezolinetant erfolgte in der Studie weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [13]. Anstatt der zugelassenen 45 mg-Filmtablette wurden 2 Filmtabellen à 30 mg und 15 mg verwendet. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen Placebo. Die Studie war demnach nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Da in der Studie regelmäßige Visiten (alle 2 bis 4 Wochen) stattfanden, wird dies im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen (siehe Abschnitt zur Studie DAYLIGHT).

Primäre Endpunkte der Studie waren die Häufigkeit und der Schweregrad von UEs, sowie der Anteil an Patientinnen mit Endometriumhyperplasie oder -karzinom. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studien SKYLIGHT 1 und 2

Bei den Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 handelt es sich jeweils um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Fezolinetant mit Placebo. Beide Studien wurden weitestgehend analog geplant und durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien waren identisch. Die beiden Studien werden daher nachfolgend gemeinsam beschrieben.

Eingeschlossen wurden Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten vasomotorischen Symptomen. Gemäß Einschlusskriterien mussten bei diesen Patientinnen in den letzten 10 Tagen vor Randomisierung im Mittel mindestens 7 bis 8 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag oder 50 bis 60 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche aufgetreten sein. Der BMI durfte zwischen 18 und 38 kg/m² liegen.

In der Studie SKYLIGHT 1 wurden 527 Patientinnen und in der Studie SKYLIGHT 2 501 Patientinnen jeweils im Verhältnis 1:1:1 einem der folgenden 3 Studienarme zufällig zugeteilt: Fezolinetant 30 mg/Tag, Fezolinetant 45 mg/Tag oder Placebo. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Raucherstatus (Raucherin vs. Nichtraucherin). Da eine Fezolinetant-

Dosierung von 30 mg nicht von der Zulassung umfasst ist [13], wird dieser Studienarm vom pU im Dossier jeweils nicht weiter betrachtet. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Die Teilnahme an der Studie war nicht auf Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kam, beschränkt. Der pU bildet daher für die Nutzenbewertung eine Teilpopulation basierend auf den 4 Kriterien Kontraindikation (ohne Porphyrie), Risikofaktor, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie (siehe Abschnitt zur Studie DAYLIGHT). Die vom pU ausgewertete Teilpopulation der Studie SKYLIGHT 1 umfasst 142 Patientinnen im Fezolinetant- und 148 im Placeboarm. Für die Studie SKYLIGHT 2 waren es 145 Patientinnen im Fezolinetant- und 149 Patientinnen im Placeboarm.

Beide Studien umfassen eine doppelblinde placebokontrollierte Phase bis Woche 12 und eine nicht-kontrollierte Extensionsphase im Anschluss. In der 40-wöchigen Extensionsphase wurden die Patientinnen des Placeboarms zufällig einer Behandlung mit Fezolinetant (30 mg/Tag oder 45 mg/Tag) zugeteilt. Patientinnen, die zu Studienbeginn einem der beiden Fezolinetantarme zugewiesen wurden, setzten ihre Behandlung in der Extensionsphase fort. An die Behandlungsdauer von insgesamt 52 Wochen schloss sich eine 3-wöchige Nachbeobachtungsphase an.

Die Anwendung von Fezolinetant erfolgte in beiden Studien weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [13]. Anstatt der zugelassenen 45 mg-Filmtablette wurden analog zur Studie DAYLIGHT 2 Filmtabellen à 30 mg und 15 mg verwendet. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen Placebo. Die Studien waren demnach nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Da in den Studien regelmäßige Visiten (alle 2 bis 4 Wochen) stattfanden, wird dies im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen (siehe Abschnitt zur Studie DAYLIGHT).

Als koprimary Endpunkte waren in beiden Studien die Häufigkeit und Schwere von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen zu Woche 4 und Woche 12 definiert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden gemäß den Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Eignung der vom pU für Fragestellung 2 vorgelegten Evidenz

Operationalisierung des Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie nicht adäquat

Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine solche entschieden haben. Zur Charakterisierung dieser

Patientengruppe zieht der pU die 4 Kriterien Kontraindikation, Risikofaktors, Abbruch einer Hormonersatztherapie und die Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie nach einem ärztlichen Beratungsgespräch heran (detaillierte Beschreibung siehe Abschnitt zur Studie DAYLIGHT). Die Patientinnen wurden Fragestellung 2 zugeordnet, wenn mindestens 1 Kriterium erfüllt war.

Fragestellung 2 schließt explizit Patientinnen ein, die sich nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben – unabhängig davon, ob die Behandlung für die Patientinnen geeignet ist oder nicht. Das vom pU definierte Kriterium Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie nach einem ärztlichen Beratungsgespräch ist daher als adäquat einzuschätzen. Gleiches gilt für das Kriterium Abbruch einer Hormonersatztherapie. Bei diesen Patientinnen kann davon ausgegangen werden, dass vor Beginn der Hormonersatztherapie ein Beratungsgespräch stattgefunden hat und auch das Absetzen der Therapie in Absprache mit der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt erfolgt ist.

Gemäß Empfehlung nationaler und internationaler Fachgesellschaften kommt eine Hormonersatztherapie nicht in Betracht, wenn Kontraindikationen wie Brustkrebs oder ein anderer estrogenabhängiger Tumor in der Vorgeschichte bestehen [16-18]. Auch nicht abgeklärte vaginale Blutungen, eine frühere oder bestehende tiefe Venenthrombose und eine arterielle thromboembolische Erkrankung stellen eine Kontraindikation dar [17,18]. Weitere Gegenanzeigen wie Porphyrie sowie Überempfindlichkeit gegen Estrogen- und Progesteron ergeben sich aus den Vorgaben in der Fachinformation von Hormonersatzpräparaten [19]. Das vom pU definierte Kriterium Kontraindikation ist daher ebenfalls adäquat. Anders verhält es sich bei dem Kriterium Risikofaktor. So stellt der vom pU aufgeführte Risikofaktor Diabetes mellitus gemäß nationaler und internationaler Fachgesellschaften keine Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie dar, vielmehr kann nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung auch bei diesen Patientinnen eine Hormonersatztherapie in Betracht gezogen werden [16-18]. Auch der Risikofaktor Hyperlipidämie erscheint nicht geeignet, um das Infragekommen einer Hormonersatztherapie grundsätzlich auszuschließen. So werden in der S3-Leitlinie zur Peri- und Postmenopause günstige Effekte einer oralen Estrogen-Gabe auf den Lipidmetabolismus aufgeführt [16]. Für die weiteren vom pU genannten Risikofaktoren liegt keine oder nur wenig Evidenz vor, sodass auch hier eine patientenindividuelle Entscheidung getroffen werden sollte [16-18]. Dementsprechend ist das Kriterium Risikofaktor ohne weitere Nutzen-Risiko-Abwägung nicht geeignet, um die Patientenpopulation, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt, abzugrenzen.

In der Studie DAYLIGHT stellte das Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie operationalisiert anhand der 4 Kriterien ein Einschlusskriterium dar. Der größte Anteil der Patientinnen wurde basierend auf den Kriterien Entscheidungen gegen eine

Hormonersatztherapie nach einem ärztlichen Beratungsgespräch (37,2 %) und Vorliegen eines Risikofaktors (36,5 %) in die Studie eingeschlossen. Der Patientengruppe Abbruch einer Hormonersatztherapie gehörten 15,3 % der Patientinnen an und bei 11,1 % lag eine Kontraindikation vor. Es war grundsätzlich möglich, dass Patientinnen mehr als 1 Kriterium erfüllen. Gemäß der festgelegten Hierarchie der Kriterien im statistischen Analyseplan konnten Patientinnen, die dem Kriterium Risikofaktor zugeordnet wurden, zusätzlich eine Hormonersatztherapie abgebrochen haben und / oder diese nach einem ärztlichen Beratungsgespräch abgelehnt haben. Bei wie vielen Patientinnen in der Risikofaktorgruppe ein 2. Kriterium erfüllt war, geht aus den verfügbaren Angaben jedoch nicht eindeutig hervor. Zwar verneinten 95,1 % der Patientinnen die Frage im elektronischen Prüfbogen, ob sie eine Hormonersatztherapie gegen ihre Beschwerden beginnen würden, dies ist jedoch nicht mit einer Entscheidung gegen die Behandlung nach einer individueller Nutzen-Risiko-Abwägung im Sinne der Fragestellung 2 gleichzusetzen.

Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen mit dem Kriterium Risikofaktor in Kombination mit der fehlenden Angabe, wie viele Patientinnen ein 2. Kriterium erfüllten, ist aus den zuvor erläuterten Gründen nicht hinreichend sichergestellt, dass mindestens 80 % der Patientinnen in der Studie DAYLIGHT Fragestellung 2 zuzuordnen ist.

In den 3 SKYLIGHT-Studien stellte das Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie kein Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar. Für die vom pU vorgelegten Teilpopulationen dieser Studien liegen jeweils keine Angaben zur Verteilung der Patientinnen auf die verschiedenen Kriterien vor. Es ist für die 3 SKYLIGHT-Studien daher unklar, ob jeweils mindestens 80 % der Patientinnen Fragestellung 2 entsprechen. Darüber hinaus bestehen für die SKYLIGHT-Studien zusätzlich die nachfolgend beschriebenen Probleme.

SKYLIGHT 4: Keine Einschränkung auf moderate bis schwere vasomotorische Symptome

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Fezolinetant ist auf moderate bis schwere vasomotorische Symptome beschränkt [13]. In den Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 ist diese Einschränkung in den Einschlusskriterien abgebildet. In die Studie SKYLIGHT 4 konnten hingegen Patientinnen mit vasomotorischen Symptomen unabhängig von ihrem Schweregrad eingeschlossen werden. Weder für die Gesamtpopulation noch für die im Dossier dargestellte Teilpopulation der Studie SKYLIGHT 4 liegen Angaben zur Häufigkeit und / oder zum Schweregrad der vasomotorischen Symptome vor. Für die vom pU für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studie SKYLIGHT 4 ist unklar, ob bei mindestens 80 % der Patientinnen vasomotorische Symptome mit moderaten bis schweren Schweregrad vorlagen und gleichzeitig eine Hormonersatztherapie nicht infrage kam.

SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2: Studiendauer zu kurz

Für Fezolinetant liegt gemäß Fachinformation keine Einschränkung in Bezug auf die Behandlungsdauer vor [13]. Es wird daher davon ausgegangen, dass Fezolinetant für die Dauer der vasomotorischen Symptome eingenommen wird. Bei dem vom pU vorgelegten Patientenkollektiv aus den Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 traten im Mittel seit 75 Tagen Hitzewallungen auf. Studien zeigen, dass häufige Hitzewallungen (an mehr als 6 Tagen in den letzten 2 Wochen) sowie moderate bis schwere Hitzewallungen etwa 4,5 Jahre andauern [20,21]. Auch die Dauer der Symptome stützt somit die in der vorliegenden Bewertung gewählte Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

In den Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 betrug die placebokontrollierte Phase jeweils 12 Wochen. Die vorgelegten Daten zu diesen beiden Studien sind daher für Nutzenbewertung nicht geeignet.

Zusammenfassung

Der pU definiert das Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie anhand der Kriterien Kontraindikation, Risikofaktor, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie, von denen mindestens 1 Kriterium erfüllt sein muss. Wie zuvor beschrieben kann auch bei Vorliegen eines Risikofaktors eine Hormonersatztherapie grundsätzlich in Betracht kommen. Daher ist dieses Kriterium nicht adäquat, um eine Zuordnung zu Fragestellung 2 der Nutzenbewertung festzustellen.

Für die vom pU vorgelegte Studie DAYLIGHT sowie für die vorgelegten Teilpopulationen der Studien SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 ist daher nicht hinreichend sichergestellt, dass mindestens 80 % der Patientinnen Fragestellung 2 entsprechen. Darüber hinaus weisen die Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 mit einem vergleichenden Behandlungszeitraum von 12 Wochen eine zu kurze Dauer auf und für die Studie SKYLIGHT 4 ist unklar, wie viele Patientinnen in der Teilpopulation vasomotorische Symptome des Schweregrads moderat bis schwer hatten.

Die vom pU vorgelegten Daten werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung relevante Patientengruppe umfasst diejenigen Patientinnen mit moderaten bis schweren mit der Menopause-assoziierten vasomotorischen Symptomen, die eines der vom pU definierten Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie erfüllen.

Weitere Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Daten

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Studien DAYLIGHT und SKYLIGHT 4 aus den zuvor beschriebenen Gründen für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, liegen folgende Unsicherheiten zu den patientenberichteten Endpunkten vor.

Häufigkeit und Schwere der vasomotorischen Symptome

Im Rahmen der Studien berichteten die Patientinnen täglich die Anzahl und Schwere ihrer aufgetretenen vasomotorischen Symptome. Die Schwere der vasomotorischen Symptome wird dabei auf einer Skala von 0 bis 3 (keine [0], milde [1], moderate [2] und schwere [3] Hitzewallungen) bewertet. Zur Häufigkeit der vasomotorischen Symptome legt der pU im Dossier Auswertungen zum Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um 100 %, mindestens 75 % und mindestens 50 % der durchschnittlichen täglichen Häufigkeit von moderaten und schweren Hitzewallungen gegenüber Baseline vor. Auswertungen zur Häufigkeit der vasomotorischen Symptome jeglicher Schwere (einschließlich milder Hitzewallungen) fehlen.

Weitere patientenberichtete Endpunkte

In den vom pU vorgelegten Studien wurden Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter anderem über verschiedene Fragebögen erhoben. Der pU legt die jeweils eingesetzten Fragebögen bzw. Versionen jedoch nicht vor. Darüber hinaus gibt der pU im Dossier z. B. an, dass im Studienprogramm zu Fezolinetant eine adaptierte Form des Work-Productivity-and-Activity-Fragebogens zur Einschätzung der Auswirkungen menopausaler Symptome verwendet wurde, beschreibt die Anpassungen jedoch nicht näher. Ohne Vorliegen der eingesetzten Fragebögen ist eine Bewertung der zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte eingesetzten Instrumente nicht möglich.

Auswertung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS)

Unabhängig von der zuvor beschriebenen Einschränkung basiert der pU seine Auswertungen der Studie DAYLIGHT zum PROMIS Sleep Disturbance Short Form 8b auf den Rohwerten und nimmt keine Transformierung der Werte vor. So legt er für seine Responderanalysen 15 % der Skalenspannweite der Rohwerte als Responsekriterium zugrunde. Jedoch sind gemäß PROMIS-Manual (aktuelle Version: [22]) die Rohwerte in T-Scores zu konvertieren. Dabei kann dem PROMIS-Manual die Skalenspannweite entnommen werden. Für die PROMIS Short Forms sind zwei Arten des Scorings beschrieben: Zum einen ein sogenanntes „Response Scoring Pattern“, das über den HealthMeasures Scoring Service online [23] und kostenfrei über Tools berechnet werden kann. Es nutzt die jeweiligen Item-Level-Parameter für jedes Item und jede Antwort. Alternativ ist eine manuelle Konvertierung des Rohwerts in einen T-Score möglich. Hierzu stellt PROMIS für alle Short Forms Konvertierungstabellen online zur Verfügung. Sowohl das manuelle Scoring mittels Konvertierungstabellen als auch die Nutzung der „Response Scoring Pattern“ über den HealthMeasures Scoring Service nutzen das T-Scoring. Gemäß dem PROMIS-Manual sollte die Nutzung der „Response Scoring Pattern“ bevorzugt werden, da es akkurater misst und besser mit fehlenden Werten umgeht.

I 4.2 Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Fezolinetant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie in Frage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen]) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie nicht in Frage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben ^b	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der Fragestellungen 1 und 2 in der Postmenopause befinden. c. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 ist eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Für die in Fragestellung 1 umfassten Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie infrage kommt, beansprucht der pU ebenfalls keinen Zusatznutzen. Für Fragestellung 2 weicht die oben beschriebene Einschätzung von der des pU ab, der für Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Astellas Pharma Global Development. A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 24-week Study to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Menopausal Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) and Considered Unsuitable for Hormone Replacement Therapy.; study 2693-CL-0312; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
3. Astellas Pharma Global Development. A Study of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Daylight) [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033886>.
4. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2023; 141(4): 737-747. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000005114>.
5. Astellas Pharma Global Development. A Study to Find Out How Safe Long-term Treatment With Fezolinetant is in Women With Hot Flashes Going Through Menopause (Skylight 4) [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003389>.
6. Astellas Pharma Global Development. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause; study 2693-CL-0304; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
7. Lederman S, Ottery FD, Cano A et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. Lancet 2023; 401(10382): 1091-1102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00085-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00085-5).
8. Astellas Pharma Global Development. A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Skylight 1) [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003155>.
9. Astellas Pharma Global Development. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause; study 2693-CL-0301; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.

10. Johnson KA, Martin N, Nappi RE et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: a Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(8): 1981-1997. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad058>.
11. Astellas Pharma Global Development. A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause - 2 (Skylight 2) [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003142>.
12. Astellas Pharma Global Development. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause; study 2693-CL-0302; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
13. Astellas. Veoza 45 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 12.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Astellas Pharma Global Development. A Study to Assess Bioequivalence of Fezolinetant Formulations in Healthy Female Participants [online]. 2022 [Zugriff: 08.04.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04277624>.
15. European Medicines Agency. Veoza; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 16.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veoza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinienprogramm: Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen. 2020.
17. The North American Menopause S. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022; 29(7): 767-794. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>.
18. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 3975-4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>.
19. Novo Nordisk. ActiVelle [online]. 2023 [Zugriff: 16.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175(4): 531-539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.

21. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause* 2014; 21(9): 924-932. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000196>.
22. healthMeasures. Sleep Scoring Manual [online]. 2023 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Sleep_Scoring_Manual_05Dec2023.pdf.
23. HealthMeasures. HealthMeasures Scoring Service powered by Assessment Center; An application to score PROMIS, NIH Toolbox, and Neuro-QoL instruments [online]. [Zugriff: 05.04.2024]. URL: https://www.assessmentcenter.net/ac_scoring-service/.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Fezolinetant

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(fezolinetant OR ESN-364) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
fezolinetant* OR ESN-364 OR ESN364 OR (ESN 364)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
fezolinetant OR ESN-364 OR ESN364 OR ESN 364

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DAYLIGHT	RCT, doppelblind, parallel	Frauen in der Menopause ^b (≥ 40 bis ≤ 65 Jahre) mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten VMS ^c , für die eine HRT nicht infrage kommt ^d	Fezolinetant 45 mg (N = 227) Placebo (N = 226)	Screening: 3 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung für UEs: 3 Wochen nach letzter Gabe der Studienmedikation	69 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Norwegen, Polen, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich 11/2021–04/2023 Datenschnitte: 20.04.2023 (24 Wochen Analyse)	primär: mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS zu Woche 24 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SKYLIGHT 1	RCT, doppelblind, parallel	Frauen in der Menopause ^b (≥ 40 bis ≤ 65 Jahre) mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten VMS ^c	Fezolinetant 30 mg ^e (N = 176) Fezolinetant 45 mg (N = 176) Placebo (N = 175) vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d : Fezolinetant 45 mg (n = 142) Placebo (n = 148)	Screening: bis zu 50 Tage Behandlung: 52 Wochen, bis Woche 12 placebokontrolliert ^f Nachbeobachtung für UEs: 3 Wochen nach letzter Gabe der Studienmedikation	96 Zentren in Kanada, Polen, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2019–08/2021 Datenschnitte: 05.02.2021 (12 Wochen Analyse) 11.08.2021 (52 Wochen Analyse)	primär: mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS zu Woche 4 und 12 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
SKYLIGHT 2	RCT, doppelblind, parallel	Frauen in der Menopause ^b (≥ 40 bis ≤ 65 Jahre) mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten VMS ^c	Fezolinetant 30 mg ^e (N = 166) Fezolinetant 45 mg (N = 167) Placebo (N = 168) vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d : Fezolinetant 45 mg (n = 145) Placebo (n = 149)	Screening: bis zu 50 Tage Behandlung: 52 Wochen, bis Woche 12 placebokontrolliert ^f Nachbeobachtung für UEs: 3 Wochen nach letzter Gabe der Studienmedikation	91 Zentren in Kanada, Lettland, Polen, Spanien, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich 07/2019–04/2021 Datenschnitte: 12.10.2020 (12 Wochen Analyse) 23.04.2021 (52 Wochen Analyse)	primär: mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS zu Woche 4 und 12 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SKYLIGHT 4	RCT, doppelblind, parallel	Frauen in der Menopause ^b (≥ 40 bis ≤ 65 Jahre) mit Menopause-assoziierten VMS ^c	Fezolinetant 30 mg ^e (N = 611) Fezolinetant 45 mg (N = 609) Placebo (N = 611) vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d : Fezolinetant 45 mg (n = 526) Placebo (n = 515)	Screening: bis zu 50 Tage Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 3 Wochen	181 Zentren in Kanada, Lettland, Polen, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 07/2019–01/2022 Datenschnitte: 21.01.2022 (52 Wochen Analyse)	primär: UEs, Endometrium-hyperplasie ^g , Endometrium-karzinom sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4. b. Einstufung als menopausal zum Zeitpunkt des Screenings gemäß folgenden Kriterien: spontane Amenorrhö für ≥ 12 aufeinanderfolgende Monate oder spontane Amenorrhö für ≥ 6 Monate in Kombination mit FSH-Spiegel > 40 IU/L oder beidseitige Oophorektomie seit ≥ 6 Wochen vor dem Screening. Zusätzliches Kriterium in der Studie DAYLIGHT ab Amendment 2 des Studienprotokolls (18.03.2022): Hysterektomie ohne Oophorektomie in Kombination mit FSH-Spiegel > 40 IU/L. c. Durchschnittlich ≥ 7 moderate bis schwere Hitzewallungen/Tag in den letzten 10 Tagen vor Randomisierung oder in den Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 alternativ 50 bis 60 Hitzewallungen/Woche. d. Definiert als Patientinnen mit 1. Kontraindikationen (z. B. bei nicht abgeklärten vaginalen Blutungen, Brustkrebs oder estrogenabhängige Tumore in der Vorgeschichte; arteriellen thromboembolischen Erkrankungen oder Überempfindlichkeit gegen Estrogen- und Progesterontherapie) sowie in der Studie DAYLIGHT das Vorliegen einer Porphyrie; 2. Risikofaktoren (Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Hyperlipidämie, Migräne, Fettleibigkeit [BMI $> 29,9$ kg/m²], systemischer Lupus erythematodes, Epilepsie, familiärer Vorgeschichte von Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades oder BRCA1- und BRCA2-Mutation oder Rauchen); 3. HRT-Abbruch aufgrund von mangelnder Wirksamkeit, Nebenwirkungen oder auf Anraten der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes aufgrund der Dauer der HRT oder dem Alter der Patientin [≥ 60 Jahre] oder 4. Patientinnen, die sich nach einem ärztlichen Beratungsgespräch gegen eine HRT entschieden haben. e. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in der nächsten Tabelle nicht mehr dargestellt. f. Anschließend erfolgte die Behandlung bis Woche 52 im Rahmen einer nicht-kontrollierten Extensionsphase. Die Patientinnen der beiden Fezolinetant-Arme setzten ihre Behandlung bis zum Studienende fort. Die Patientinnen des Placebo-Arms wurden in die beiden Behandlungsarme Fezolinetant 30 mg oder Fezolinetant 45 mg randomisiert. g. Wurde mit Amendment 2 des Studienprotokolls (13.12.2019) als primärer Endpunkt aufgenommen. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BMI: Body-Mass-Index; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; HRT: Hormonersatztherapie; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VMS: vasomotorische Symptome						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
DAYLIGHT	Fezolinetant 45 mg (30 mg + 15 mg Filmtablette) 1-mal täglich, oral	Placebo (30 mg + 15 mg Placebo-Filmtablette) 1-mal täglich, oral
keine Dosisanpassung erlaubt		
Vorbehandlung Eine vorherige HRT musste vor dem Screening innerhalb eines für das jeweilige Präparat definierten Zeitraums abgesetzt worden sein: ▪ vaginale Hormonpräparate (z. B. Ringe, Cremes, Gele und Einlagen): 1 Woche oder 5 HWZ (längerer Zeitraum); ▪ transdermale Estrogen- oder Estrogen / Gestagen-Produkte: ≥ 4 Wochen; ▪ orale Estrogen- und / oder Gestagentherapien, intrauterine Gestagentherapien: ≥ 8 Wochen; ▪ Gestagen-Implantat-Therapien und alleinige Estrogen-Injektionstherapien: ≥ 3 Monate ▪ Estrogen-Pellett-Therapien oder Gestagen-Injektionstherapien: ≥ 6 Monate Nicht erlaubte Begleitbehandlung^a ▪ hormonelle Arzneimittel, wie HRT, hormonelle Verhütungsmittel oder jegliche Behandlungen von VMS (verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzlich) ▪ nicht zugelassene Prüfpräparate ▪ starke oder moderate CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Cimetidin, Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) ▪ Tamoxifen oder Aromatasehemmer (z. B. Anastrozol, Letrozol) ▪ GnRH-Agonisten und -Antagonisten (z. B. Leuprorelin, Goserelin, Degarelix)		
SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2, SKYLIGHT 4	Fezolinetant 45 mg (30 mg + 15 mg Filmtablette) 1-mal täglich, oral	Placebo (30 mg + 15 mg Placebo-Filmtablette) 1-mal täglich, oral
keine Dosisanpassung erlaubt		
Vorbehandlung Eine vorherige HRT musste vor dem Screening innerhalb eines für das jeweilige Präparat definierten Zeitraums abgesetzt worden sein: ▪ vaginale Hormonpräparate (z. B. Ringe, Cremes, Gele und Einlagen): ≥ 1 Woche; ▪ transdermale Estrogen- oder Estrogen/Gestagen-Produkte: ≥ 4 Wochen; ▪ orale Estrogen- und / oder Gestagentherapien, intrauterine Gestagentherapien: ≥ 8 Wochen; ▪ Gestagen-Implantat-Therapien und alleinige Estrogen-Injektionstherapien: ≥ 3 Monate ▪ Estrogen-Pellett-Therapien oder Gestagen-Injektionstherapien: ≥ 6 Monate Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ hormonellen Arzneimittel, wie Hormontherapie, HRT, hormonelle Verhütungsmittel oder jegliche Behandlung von VMS (verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzlich) ▪ nicht zugelassene Prüfpräparate ▪ starke oder moderate CYP1A2-Inhibitoren		
a. Patientinnen, die vor Studienbeginn eine im Rahmen der Studie nicht erlaubte Begleitbehandlung einnahmen, hatten ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Woche 27 Zeit diese auszuwaschen bzw. abzusetzen. CYP: Cytochrom P450; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; HRT: Hormonersatztherapie; HWZ: Halbwertszeit; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VMS: vasomotorische Symptome		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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. 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Literatur.....	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.17

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.7
---	------

II **Abkürzungsverzeichnis**

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die vasomotorischen Symptome, die mit der Menopause assoziiert sind, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Fezolinetant angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in 2 Fragestellungen:

- Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie infrage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben (Fragestellung 1)
- Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie nicht infrage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben (Fragestellung 2)

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der beiden Fragestellungen in der Postmenopause befinden.

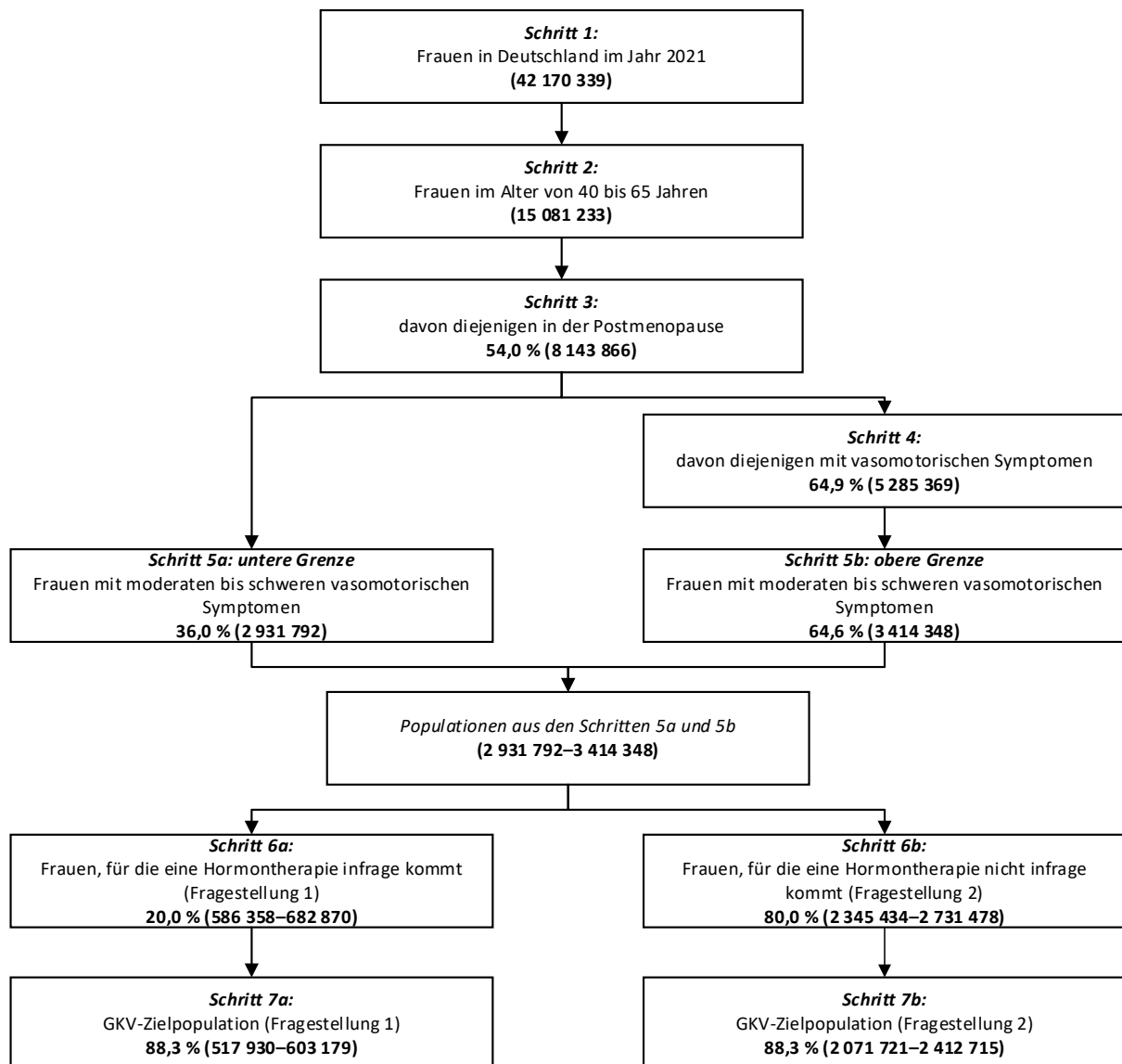
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die verfügbaren Optionen zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind, stark eingeschränkt sind. Er erläutert darüber hinaus, dass insbesondere für die Patientinnen, für die eine Hormontherapie nicht infrage kommt, der therapeutische Bedarf hoch sei, da für diese aktuell keine nicht hormonell wirkenden und zugelassenen Behandlungsoptionen in Deutschland zur Verfügung stehen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

In der Herleitung der Patientenzahlen zieht der pU schwerpunktmäßig Publikationen heran, die sich auf Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren sowie auf den deutschen Versorgungskontext beziehen.

Schritt 1: Frauen in Deutschland im Jahr 2021

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung ermittelt der pU die Anzahl der in Deutschland lebenden Frauen zum Stichtag 31.12.2021. Auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes [2] gibt er für diesen Schritt eine Anzahl von 42 170 339 Frauen an.

Schritt 2: Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren

Im nächsten Schritt schränkt der pU auf jene Frauen ein, die zwischen 40 bis 65 Jahre alt sind. Hierfür greift der pU auf die Datenbank Genesis des Statistischen Bundesamtes [3] zurück und ermittelt auf Basis der Angaben die Anzahl der Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren (15 081 233).

Schritt 3: Frauen in der Postmenopause

Für die Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren, die sich in der Postmenopause befinden, gibt der pU einen Anteil von 54,0 % an, den er auf Basis der Publikation von Nappi et al. ermittelt [4,5]. In der Studie werden Ergebnisse einer Online-Befragung postmenopausaler Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren berichtet. Die Befragung wurde in 5 europäischen Ländern, darunter Deutschland, im Zeitraum von Dezember 2019 bis Februar 2020 durchgeführt. Die Postmenopause wurde als letzte Menstruation vor ≥ 12 Monaten definiert. Von 2066 deutschen Frauen, die eine Online-Vorabbefragung beantwortet haben, klassifizierte sich eine Anzahl von 1116 (= 54,0 %) Frauen selbst als postmenopausal. Diesen Anteilswert überträgt der pU auf die Patientinnen aus Schritt 2 und es ergeben sich 8 143 866 Patientinnen.

Schritt 4: von Schritt 3 diejenigen mit vasomotorischen Symptomen

In diesem Schritt zieht der pU eine Publikation von Zhu et al. heran [6], um den Anteil der Frauen mit vasomotorischen Symptomen an denjenigen in der Postmenopause zu ermitteln. Die Publikation stellt eine gepoolte Auswertung von 6 Studien dar, die im Jahr 2013 in Australien, Großbritannien und den USA durchgeführt wurden. Insgesamt wurden Angaben von 23 365 Frauen im Alter von 46 bis 55 Jahren ausgewertet. Alle eingeschlossenen Studien beinhalten selbst berichtete Angaben zur Häufigkeit und Schwere von vasomotorischen Symptomen, die als Nachtschweiß und Hitzewallungen definiert wurden. Der Publikation sind Angaben zu vasomotorischen Symptomen in Abhängigkeit des Menopausenstatus zu entnehmen, die in die folgenden Kategorien unterteilt sind: (1) keine vasomotorischen Symptome, (2) seltene oder milde Symptome, (3) gelegentliche oder moderate Symptome und (4) häufige oder schwere Symptome. Der pU addiert zunächst die Anzahl der Patientinnen mit vasomotorischen Symptomen der Kategorien 2 bis 4, die sich in der Postmenopause oder in der Menopause durch einen chirurgischen Eingriff befinden. Das Ergebnis teilt er dann

durch die Summe der Patientinnen in der Postmenopause oder in der Menopause durch einen chirurgischen Eingriff mit Angaben zu vasomotorischen Symptomen (Kategorien 1 bis 4). Hierdurch ermittelt er einen Anteilswert von 64,9 % mit vasomotorischen Symptomen. Diesen überträgt er auf die Patientinnen aus Schritt 3 und es ergeben sich 5 285 369 Patientinnen.

Schritt 5: Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen

Zur Ermittlung der Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen bildet der pU eine Spanne (Schritte 5a und 5b). Nachfolgend wird die Herleitung der unteren und oberen Grenze beschrieben.

Schritt 5a: untere Grenze

Für die untere Grenze greift der pU erneut auf die Publikation von Nappi et al. [4] (siehe Schritt 3) zurück und begründet dies damit, dass es sich um eine aktuelle Studie u. a. mit Bezug zum deutschen Versorgungskontext handelt. Der zugrunde liegenden Auswertung lässt sich entnehmen, dass von den 1116 postmenopausalen Frauen in Deutschland insgesamt 405 selbst angaben, von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen betroffen zu sein und damit die Einschlusskriterien der Studie erfüllt haben. Der moderate Schweregrad wurde als Hitzewallungen mit Schwitzen mit der Möglichkeit Aktivitäten fortzuführen definiert, während die schweren vasomotorischen Symptome als Hitzewallungen mit Schwitzen ohne die Möglichkeit Aktivitäten fortzuführen definiert wurde. Der pU gibt auf Basis der Auswertung für diesen Schritt einen Anteilswert von 36,0 % an, den er auf die Patientinnen aus Schritt 3 überträgt.

Schritt 5b: obere Grenze

Für die obere Grenze gibt der pU auf Basis einer Publikation von Stute et al. [7] einen Anteilswert von 64,6 % an. Die Publikation beinhaltet Angaben zu einer Umfrage im Zeitraum von Februar bis Oktober 2020 von Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen u. a. aus Deutschland, die an einem erkrankungsspezifischen Programm zu vasomotorischen Symptomen teilgenommen haben. Die eingeschlossenen Patientinnen waren im Alter von 40 bis 65 Jahren und mussten vasomotorische Symptome, die mit der Menopause assoziiert sind, aufweisen. Der pU berechnet auf Basis der Angaben in der Publikation zu insgesamt 1177 europäischen Frauen einen Anteilswert von 64,6 % der Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, den er auf die Patientinnen aus Schritt 4 überträgt.

Für Schritt 5 gibt der pU demnach eine Anzahl von 2 931 792 bis 3 414 348 Patientinnen an.

Schritt 6a: Frauen, für die eine Hormontherapie infrage kommt (Fragestellung 1)

Der pU unterteilt die Spanne der Population aus Schritt 5 weiterhin in diejenigen, die den einzelnen Fragestellungen zuzuordnen sind (siehe Abschnitt II 1.1). In diesem Schritt wird zunächst die Herleitung der Population zu Fragestellung 1 beschrieben, also jene Frauen in der

Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie infrage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben.

Der pU gibt für diesen Schritt einen Anteilswert von 20,0 % an, den er auf Basis von 3 Publikationen ermittelt [8-10]. Einer Auswertung der bereits bekannten Publikation von Nappi et al. [9] entnimmt er den Anteilswert von 20,0 % bezogen auf jene deutschen Frauen, die entweder bereits eine Hormontherapie erhalten oder sich dafür entscheiden. Diesen Anteilswert validiert er mit einer Publikation von Stute et al. [10], die u. a. eine Routinedatenanalyse von Frauen im Alter von 35 bis 70 Jahren beschreibt, die eine Diagnose klimakterischer Beschwerden (gesicherte ambulante Diagnose in mindestens 2 Quartalen oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose im Indexjahr 2014) aufweisen. Von 82 785 Patientinnen erhielten 17 160 (= 21,0 %) eine Hormontherapie. Des Weiteren zieht der pU eine Publikation von Genazzani et al. heran [8], die die Ergebnisse einer Befragung von überwiegend postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 45 und 59 Jahren in 7 europäischen Ländern, darunter Deutschland, beinhaltet. Zum Zeitpunkt der Befragung erhielten 20,0 % der Frauen eine Hormontherapie.

Der pU überträgt den Anteilswert von 20,0 % auf die Patientinnen aus Schritt 5.

Schritt 6b: Frauen, für die eine Hormontherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2)

Im Umkehrschluss zum Anteilswert aus Schritt 6a geht der pU für diesen Schritt von einem Anteil von 80,0 % der Patientinnen aus, für die eine Hormontherapie nicht infrage kommt. Diesen Anteilswert überträgt er auf die Patientinnen aus Schritt 5, um so diejenigen zu ermitteln, die der Fragestellung 2 zuzuordnen sind, also jene Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie nicht infrage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben.

Schritt 7a und 7b: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,3 % [11] ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 2 589 651 bis 3 015 894 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, davon

- 517 930 bis 603 179 Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie infrage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben (Fragestellung 1) und
- 2 071 721 bis 2 412 715 Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie nicht infrage kommt, oder

solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben (Fragestellung 2).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch überwiegend nachvollziehbar. Es liegen jedoch Unsicherheitsaspekte durch das Vorgehen des pU vor, weswegen die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation insgesamt unsicher und in der Untergrenze potenziell unterschätzt ist. Die maßgeblichen Punkte hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 2: Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren

Der pU grenzt in seiner Herleitung auf Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren ein. Diese Einschränkung ist dem Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [1] nicht zu entnehmen, worauf der pU auch selbst hinweist. Der Eintritt in die Menopause ist individuell unterschiedlich. Es wird davon ausgegangen, dass durch die vom pU vorgenommene Alterseinschränkung jedoch nur ein geringer Anteil an Frauen möglicherweise nicht erfasst wird.

Zu Schritt 4: von Schritt 3 diejenigen mit vasomotorischen Symptomen

Der pU zieht in Schritt 4 die gepoolte Auswertung der Publikation von Zhu et al. [6] heran, die aufgrund mehrerer Gründe mit Unsicherheit behaftet ist. Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass die betrachtete Population eine begrenzte Altersspanne von 46 bis 55 Jahren umfasst. Darüber hinaus waren in die Studien keine Patientinnen aus Deutschland eingeschlossen. Aus den genannten Gründen ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bzw. die vorliegende Population nicht uneingeschränkt gewährleistet.

Zu Schritt 5: Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen

Der Publikation von Nappi et al. [4] lässt sich entnehmen, dass Patientinnen mit erfolgreich behandelten vasomotorischen Symptomen sowie denjenigen mit erhaltener Hormonersatztherapie (Antiestrogene, Aromataseinhibitoren, Gonadotropin-Releasing-Hormon) die Befragung nach der Online-Vorabbefragung nicht zugesandt wurde und sie dementsprechend ausgeschlossen wurden. Diese Frauen können aber ebenfalls unter moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen gelitten haben. Hieraus ergibt sich eine potenzielle Unterschätzung des Anteilswertes.

Der vom pU herangezogenen Publikation von Stute et al. [7] ist nicht zu entnehmen, in welchem Stadium der Menopause die Patientinnen waren, weswegen unklar bleibt, wie viele der eingeschlossenen Patientinnen sich im postmenopausalen Stadium befanden. Weiterhin ist der Publikation nicht zu entnehmen wie bzw. mit welchen Kriterien der moderate bis

schwere Schweregrad der vasomotorischen Symptome operationalisiert wurde. Dies führt zu Unsicherheit in diesem Schritt. Der Anteil von 64,6 % könnte entsprechend abweichen.

Zu Schritt 6a bzw. 6b: Frauen, für die eine Hormontherapie infrage kommt (Fragestellung 1) bzw. für die eine Hormontherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2)

In der Publikation von Nappi et al. [4,9] weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass die durchgeführte Online-Befragung postmenopausaler Frauen nicht auf ärztlich gestellten Diagnosen beruht, sondern auf eigenen Angaben der Teilnehmerinnen zu entsprechenden vasomotorischen Symptomen. Dabei wurden sowohl aktuelle Symptome als auch Symptome, die in den letzten 12 Monaten erlebt wurden, abgefragt. Da sich die Befragung auf Symptome bezieht, die mehrere Monate zurückliegen können, sind Verzerrungen in den Angaben möglich (Recall Bias). Zudem ist unklar, ob sich der Ausschluss der Patientinnen, die in den letzten 12 Monaten eine Hormonersatztherapie erhalten haben (Antiestrogene, Aromataseinhibitoren, Gonadotropin-Releasing-Hormon) auf die Höhe des Anteilswertes derjenigen, für die eine Hormontherapie infrage kommt, ausgewirkt hat. In der vom pU als Validierung herangezogenen Publikation von Stute et al. [10] bleibt unklar, wie viele Patientinnen in der Postmenopause waren. Des Weiteren bleibt in der ebenfalls zum Abgleich verwendeten Publikation von Genazzani et al. [8] unklar welche Kriterien für das Vorliegen von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen verwendet wurden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU erläutert, dass die Angaben der Prävalenz und Inzidenz zu Frauen mit vasomotorischen Symptomen großen Schwankungen durch Ethnizität, Alter und das menopausale Stadium unterliegen. Er gibt an, in den kommenden 5 Jahren keine Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz und der Inzidenz zu erwarten.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Fezolinetant	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen ^b , davon	2 589 651–3 015 894	Die Angaben des pU sind insgesamt unsicher und in der Untergrenze potenziell unterschätzt. Maßgebliche Punkte hierfür sind: ▪ teilweise Unklarheit in den einbezogenen Publikationen, ob sich die Patientinnen bereits in der Postmenopause befinden ▪ teilweise Ausschluss von Patientinnen mit erfolgreich behandelten vasomotorischen Symptomen sowie von denjenigen, die eine Hormon-Ersatztherapie erhalten haben ▪ teilweise Unklarheit darüber wie die moderaten bis schweren vasomotorischen Symptome operationalisiert wurden
	diejenigen, für die eine Hormontherapie infrage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben (Fragestellung 1)	517 930–603 179	
	diejenigen, für die eine Hormontherapie nicht infrage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben (Fragestellung 2)	2 071 721–2 412 715	
a. Angaben des pU b. In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der beiden Fragestellungen in der Postmenopause befinden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie infrage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben (Fragestellung 1):
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen])
- Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie nicht infrage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben (Fragestellung 2):
 - beobachtendes Abwarten.

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der Fragestellungen 1 und 2 in der Postmenopause befinden.

Für Fragestellung 1 macht der pU für die Estrogen/Gestagen Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus beispielhaft Angaben zu der Kombination von Estradiol + Drospirenon. Für die Estrogen Monotherapie bei Frauen ohne Uterus macht er beispielhaft Angaben zu den Wirkstoffen Tibolon und Estriol. Die Auswahl der Beispiele begründet der pU nicht. Es sind weitere Estrogen/Gestagen Kombinationen für Frauen mit intaktem Uterus verfügbar, für die der pU keine Angaben macht. Auch für die Estrogen Monotherapie bei Frauen ohne Uterus sind weitere Präparate verfügbar, für die der pU keine Angaben macht.

Der pU gibt für Fragestellung 2 an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Fezolinetant und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,12-14]. Da in den Fachinformationen [1,12-14] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt,

auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Bei Estriol entscheidet laut der Fachinformation [12] der Arzt bzw. die Ärztin, ob die Tabletten entweder ohne Unterbrechung eingenommen werden oder nach jeweils 4 Wochen eine 1-wöchige Pause eingelegt werden soll. In der Berechnung des pU ist die mögliche 1-wöchige Pause nicht einberechnet. Bei Berücksichtigung dieser ergibt sich eine entsprechend geringere Behandlungsdauer.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Fezolinetant, Estradiol + Drospirenon und Tibolon entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [1,13,14]. Der pU gibt für Estriol ausschließlich einen Verbrauch von täglich 2 Tabletten, entsprechend 4 mg Estriol an, der laut Fachinformation in der Regel die tägliche Gesamtdosis darstellt. Für Estriol ist jedoch regelhaft als Untergrenze auch ein täglicher Verbrauch von 1 Tablette, entsprechend 2 mg Estriol, gemäß Fachinformation möglich [12], den der pU nicht berücksichtigt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Fezolinetant geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2024 wieder. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Estradiol + Drospirenon berücksichtigt der pU nicht den Festbetrag.

Für Tibolon steht ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung.

Für Estriol veranschlagt der pU einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht zu veranschlagen ist, da hierfür ein Solitärstatus besteht.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,12-14] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Fezolinetant Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 905,86 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

Für Estradiol + Drospirenon berücksichtigt der pU nicht den Festbetrag und überschätzt deshalb die Jahrestherapiekosten.

Für Tibolon steht ein wirtschaftlicheres Präparat zu Verfügung, weswegen die Jahrestherapiekosten überschätzt sind.

Für Estriol ergibt sich eine entsprechend niedrigere Untergrenze für die Jahrestherapiekosten, wenn ein Verbrauch von regelhaft 1 Tablette täglich, entsprechend 2 mg Estriol, angesetzt wird (vgl. Abschnitt II 2.2). Die Angabe des pU als Obergrenze der Jahrestherapiekosten ist trotz des veranschlagten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel, wenn ein täglicher Verbrauch von 2 Tabletten angesetzt wird. Unter Berücksichtigung der möglichen 1-wöchigen Therapiepause (vgl. Abschnitt II 2.1) ergeben sich für die Unter- und Obergrenze entsprechend niedrigere Jahrestherapiekosten.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Fezolinetant	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen	905,86	0	0	905,86	Die Angaben des pU sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen])						
Beispiele ^b :						
Estradiol + Drospirenon		197,58	0	0	197,58	Der pU berücksichtigt nicht den Festbetrag und überschätzt deshalb die Jahrestherapiekosten.
Tibolon		385,06	0	0	385,06	Für Tibolon steht ein wirtschaftlicheres Präparat zu Verfügung, weswegen die Jahrestherapiekosten überschätzt sind.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Estriol	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie infrage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben ^c (Fragestellung 1)	169,51	0	0	169,51	Für Estriol ergibt sich eine entsprechend niedrigere Untergrenze für die Jahrestherapiekosten, wenn ein Verbrauch von regelhaft 1 Tablette, entsprechend 2 mg Estriol, angesetzt wird (vgl. Abschnitt II 2.2). Die Angabe des pU zur Obergrenze der Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel, wenn ein täglicher Verbrauch von 2 Tabletten angesetzt wird. Unter Berücksichtigung der möglichen 1-wöchigen Therapiepause (vgl. Abschnitt II 2.1) ergeben sich für die Unter- und Obergrenze entsprechend niedrigere Jahrestherapiekosten.
beobachtendes Abwarten	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie nicht infrage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben ^c (Fragestellung 2)	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU. b. Für Fragestellung 1 macht der pU für die Estrogen/Gestagen Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus beispielhaft Angaben zu den Wirkstoffen Estradiol + Drospirenon. Für die Estrogen Monotherapie bei Frauen ohne Uterus macht er beispielhaft Angaben zu den Wirkstoffen Tibolon und Estriol. Es sind weitere Estrogen/Gestagen Kombinationen für Frauen mit intaktem Uterus verfügbar, für die der pU keine Angaben macht. Auch für die Estrogen Monotherapie bei Frauen ohne Uterus sind weitere Präparate verfügbar, für die der pU keine Angaben macht. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der Fragestellungen 1 und 2 in der Postmenopause befinden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht u. a. davon aus, dass für Fezolinetant ein maximaler Marktanteil von 100 % der Zielpopulation im Versorgungsalltag nicht erreicht werden wird. Er nennt Einflussfaktoren auf die Höhe des Marktanteils wie z. B. Patientinnen- und Ärztepräferenzen sowie Kontraindikationen. Belastbare Angaben dazu liegen laut pU nicht vor.

Die Kontraindikationen von Fezolinetant gibt der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1] wieder.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Astellas. Veoza 45 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Destatis Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2021 [Zugriff: 23.03.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>.
3. Destatis Statistisches Bundesamt, Genesis online. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand [online]. 2021 [Zugriff: 23.03.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1679576252991&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0006&auswahltext=&nummer=5&variable=5&name=GES&werteabruf=Werteabruf#abreadcumb>.
4. Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. Menopause 2021; 28(8): 875-882. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001793>.
5. Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden, Supplement: Women invited to participate in screening survey. Menopause 2021; 28(8): 875-882. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001793>.
6. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. Am J Obstet Gynecol 2020; 223(6): 898.e1-898.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.039>.
7. Stute P, Cano A, Thurston RC et al. Evaluation of the impact, treatment patterns, and patient and physician perceptions of vasomotor symptoms associated with menopause in Europe and the United States. Maturitas 2022; 164: 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.06.008>.
8. Genazzani AR, Schneider HP, Panay N, Nijland EA. The European Menopause Survey 2005: women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy. Gynecol Endocrinol 2006; 22(7): 369-375. <https://doi.org/10.1080/09513590600842463>.

9. Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden, Supplementary Table 1: Prevalence of moderate-to-severe VMS amongst women aged 40-65 years in European countries. Menopause 2021; 28(8): 875-882.
<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001793>.
10. Stute P, Eversheim H, Ortius-Lechner D et al. Care reality of menopausal women in Germany: healthcare research using quantitative (SHI claims data) and qualitative (survey) data collection. Arch Gynecol Obstet 2022; 306(2): 513-521.
<https://doi.org/10.1007/s00404-022-06457-9>.
11. G. K. V. Spitzenverband. Versicherte je System in Prozent [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://gkv-spitzenverband.de/service/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp.
12. Besins Healthcare. Fachinformation OeKop-Tabletten 2 mg. Stand April. 2023.
13. Jenapharm. Fachinformation Angeliq 1mg/ 2mg Filmtabletten. Stand: April. 2022.
14. Organon Healthcare. Fachinformation Liviella. Stand Februar. 2021.