

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Fezolinetant (Vasomotorische Symptome (VMS), mit der
Menopause assoziiert)

Vom 1. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Mai 2024 (BAnz AT 16.08.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fezolinetant wie folgt ergänzt:**

Fezolinetant

Beschluss vom: 1. August 2024

In Kraft getreten am: 1. August 2024

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Dezember 2023):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. August 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der Reduktion moderater und schwerer vasomotorischer Symptome und bei Schlafstörungen.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MENQOL).
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-15) und dem Addendum (A24-69) sofern nicht anders indiziert.

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie DAYLIGHT: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten (Placebo)

Relevante Teilpopulation: Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt, operationalisiert über das Vorliegen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie.

Mortalität

Endpunkt	Fezolinetant		Placebo		Fezolinetant vs. Placebo
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt-mortalität	195	0 (0)	186	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Fezolinetant		Placebo		Fezolinetant vs. Placebo
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
moderate / schwere VMS (Reduktion um 100 %) ^b	195	47 (24,1)	186	19 (10,2)	2,34 [1,43; 3,83]; < 0,001 ^c AD: 28 (13,9)
<i>milde / moderate / schwere VMS (Reduktion um 100 %)^d (ergänzend dargestellt)</i>	195	32 (16,4)	186	9 (4,8)	3,38 [1,66; 6,88]; < 0,001 ^c AD: 23 (11,6)
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b, Verbesserung ≥ 7,14 Punkte) ^e	195	99 (50,8)	185	52 (28,1)	1,74 [1,33; 2,26]; < 0,001 ^c AD: 47 (22,7)
Sexualfunktion (FSFI, Verbesserung ≥ 5,1 Punkte) ^f	195	36 (18,5)	184	33 (17,9)	1,06 [0,69; 1,61]; 0,803 ^c

Endpunkt	Fezolinetant		Placebo		Fezolinetant vs. Placebo
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4, (Verbesserung ≥ 1,8 Punkte) ^g	195	71 (36,4)	184	50 (27,2)	1,23 [0,94; 1,62]; 0,137 ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung ≥ 15 Punkte) ^h	195	30 (15,4)	184	26 (14,1)	1,09 [0,67; 1,77]; 0,731 ^c

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fezolinetant		Placebo		Fezolinetant vs. Placebo
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
MENQOL (Verbesserung ≥ 1,05 Punkte) ⁱ					
vasomotorisch	195	136 (69,7)	184	89 (48,4)	1,45 [1,23; 1,73]; < 0,001 ^c AD: 47 (21,3)
psychosozial	195	94 (48,2)	184	62 (33,7)	1,35 [1,08; 1,69]; 0,009 ^c AD: 32 (14,5)
physisch	195	87 (44,6)	184	54 (29,3)	1,47 [1,14; 1,89]; 0,003 ^c AD: 33 (15,3)
sexuell	195	72 (36,9)	184	47 (25,5)	1,33 [1,02; 1,75]; 0,036 ^c AD: 25 (11,4)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fezolinetant		Placebo		Fezolinetant vs. Placebo
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^j					
	195	126 (64,6)	186	111 (59,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^j					
	195	7 (3,6)	186	6 (3,2)	1,11 [0,38; 3,25]; > 0,999 ^l
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^j					
	195	11 (5,6)	186	13 (7,0)	0,81 [0,37; 1,76]; 0,675 ^l
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC, SUEs)	195	0 (0)	186	0 (0)	-
leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, SUEs) ^k	195	2 (1,0)	186	0 (0)	4,77 [0,23; 98,71]; 0,499 ^l
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. Anteil Patientinnen mit einer Reduktion um 100 % der durchschnittlichen täglichen Häufigkeit von moderaten und schweren Hitzewallungen gegenüber Studienbeginn.</p> <p>c. RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder Imputation ersetzt.</p> <p>d. Anteil Patientinnen mit einer Reduktion um 100 % der durchschnittlichen täglichen Häufigkeit von milden, moderaten und schweren Hitzewallungen gegenüber Studienbeginn.</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores PROMIS SD SF 8b um $\geq 15\%$ ($\geq 7,14$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite basierend auf transformierten T-Score-Werten 28,9 bis 76,5).</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores FSFI um $\geq 15\%$ ($\geq 5,01$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 2 bis 36). Folgende Domänen wurden erfasst: Verlangen, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, allgemeine Zufriedenheit, Schmerzen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>g. Eine Abnahme des Scores PHQ-4 um $\geq 15\%$ ($\geq 1,8$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 12). Folgende Subskalen wurden erfasst: Angst, Depression. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>h. Eine Zunahme des Scores EQ-5D VAS um $\geq 15\%$ (≥ 15 Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p>					

- i. Eine Abnahme des Scores MENQOL in den 4 Einzeldomänen: vasomotorisch, psychosozial, physisch und sexuell um jeweils $\geq 15\%$ ($\geq 1,05$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 1 bis 8).
- j. enthält Ereignisse der Grunderkrankung
- k. in der Studie als UESI prädefiniert
- l. RR basierend auf unstratifiziertem Mantel-Haenszel-Test, 95 %-KI basierend auf Wald. p-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; FSFI: Female Sexual Function Index; KI: Konfidenzintervall; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PHQ: Patient Health Questionnaire; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RR: relatives Risiko; SD: Sleep Disturbance; SF 8b: Short Form 8b; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala; VMS: vasomotorische Symptome; vs.: versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonerstattherapie entschieden haben

ca. 517 930 bis 603 180 Patientinnen

- b) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben

ca. 2 071 720 bis 2 412 720 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Veoza (Wirkstoff: Fezolinetant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/veoza-epar-product-information_de.pdf

Der Nutzen einer Langzeitbehandlung muss regelmäßig geprüft werden, da die Dauer der VMS individuell unterschiedlich sein kann. Frauen, die sich einer onkologischen Behandlung (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie, Antihormontherapie) gegen Brustkrebs oder andere östrogenabhängige Malignome unterziehen, wurden nicht in die klinischen Studien

eingeschlossen. Daher ist Fezolinetant nicht für die Anwendung in dieser Population empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht bekannt sind.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fezolinetant	905,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus)	
Estrogen/Gestagen Kombination	
Estradiol + Drospirenon ²	144,91 €
nur Estrogen	
Estradiol ²	69,44 € -72,93€

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fezolinetant	905,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. August 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken