

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Fezolinetant (Schwere vasomotorische Symptome (VMS), mit
der Menopause assoziiert)

Vom 1. August 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	36
B.	Bewertungsverfahren	37
1.	Bewertungsgrundlagen	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	43
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	44
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	46
5.1	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	46
5.2	Stellungnahme der AkdÄ	100
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V.....	119
5.4	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	125

5.5	Stellungnahme der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V.	135
5.6	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	140
5.7	Stellungnahme der Theramex Ireland Limited	144
D.	Anlagen	154
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	154
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	166

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fezolinetant am 1. Februar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 25. Januar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Fezolinetant nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fezolinetant (Veoz) gemäß Fachinformation

Veoz 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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- 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 für Fezolinetant:

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

- 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 für Fezolinetant:

- Beobachtendes Abwarten

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur systemischen Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus bzw. bei Frauen ohne Uterus kommen als im

Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel Estrogene in Kombination mit Gestagenen bzw. nur Estrogene in Frage.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der GKV erbringbar ist, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Im Rahmen der durchgeführten Evidenzrecherche konnten Leitlinien, darunter eine S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, mit Empfehlungen zur Behandlung postmenopausaler Symptome bei Frauen in der Menopause, identifiziert werden. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine Hormonersatztherapie mit Estrogenen (und ggf. Gestagenen) vasomotorische Symptome am effektivsten lindert. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass auch die Placebo-Ansprechrage relativ hoch ist und die Leitlinien eine Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus) auch aufgrund möglicher und bekannter Nebenwirkungen, nicht ohne klare Indikation und nach Aufklärung über das individuelle Nutzen-Risiko-Profil empfehlen. Vor diesem Hintergrund wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen zwei Patientinnengruppen unterschieden.

In der Gruppe 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, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus) bestimmt.

In der Gruppe 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, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der Gruppe a) und b) in der Postmenopause befinden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fezolinetant wie folgt bewertet:

- 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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen 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, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen 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, legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie DAYLIGHT und Ergebnisse von Teilpopulationen der Studien SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 vor.

DAYLIGHT

Bei der Studie DAYLIGHT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der insgesamt 453 Patientinnen im Verhältnis 1:1 mit Fezolinetant oder Placebo behandelt wurden. 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. Für die Erfüllung des Einschlusskriteriums „für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt“ musste mindestens 1 der nachfolgenden vier Kriterien erfüllt sein: Vorliegen einer Kontraindikation (z.B. Patientinnen mit Brustkrebs oder estrogenabhängigen Tumoren in der Vorgeschichte), eines Risikofaktors (z.B. Patientinnen mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte), Abbruch einer Hormonersatztherapie (aufgrund von mangelnder Wirksamkeit, dem Auftreten von

Nebenwirkungen oder auf ärztlichen Rat) oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie.

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

Die Studie wurde im Zeitraum November 2021 und April 2023 in mehreren Zentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2:

Bei den Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien, in denen Fezolinetant in zwei Dosierungen 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 Studien umfassten ein bis zu 50-tägiges Screening und eine placebokontrollierte Behandlung bis Woche 12. Anschließend erfolgte die Behandlung bis Woche 52 im Rahmen einer nicht-kontrollierten Extensionsphase. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation „für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt“ vor, basierend auf den 4 Kriterien Kontraindikation (ohne Porphyrurie), Risikofaktor, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie.

SKYLIGHT 4

Bei der Studie SKYLIGHT 4 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in die menopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit vasomotorischen Symptomen (mit der Menopause assoziiert), unabhängig von ihrem Schweregrad, eingeschlossen wurden. Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Fezolinetant auf moderate bis schwere vasomotorische Symptome beschränkt ist und weder für die Gesamtpopulation noch für die im Dossier dargestellte Teilpopulation (Patientinnen, die für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommen) der Studie SKYLIGHT 4 Angaben zur Häufigkeit und / oder zum Schweregrad der vasomotorischen Symptome vorliegen, wird die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Berücksichtigung der Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2

Die Operationalisierung des Nichtinfragekommens einer Hormonersatztherapie wird für die Kriterien Vorliegen einer Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie als adäquat angesehen. Das Kriterium Risikofaktor wird jedoch nicht als adäquates Kriterium eingestuft, da unter anderem der aufgeführte Risikofaktor Diabetes mellitus gemäß nationaler und internationaler Fachgesellschaften keine Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie darstellt.

Für die Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren daher jeweils Auswertungen einer Teilpopulation nachgereicht, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine

Hormonersatztherapie vorlag. Patientinnen mit Risikofaktor für eine Hormonersatztherapie werden nur dann berücksichtigt, wenn zusätzlich 1 weiteres der oben genannten Kriterien erfüllt war. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Teilpopulation der Studie DAYLIGHT werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben sich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. und die Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. dahingehend geäußert, dass Studien über 12 – 24 Wochen für eine Nutzenbewertung ausreichend seien, da die menopausalen Beschwerden keinen chronischen Krankheitszustand darstellen würden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat sich hingegen kritisch bezüglich der Dauer (12 – 24 Wochen) der Studien geäußert; für die Beurteilung einer langfristigen Wirksamkeit sei mindestens ein Zeitraum von einem Jahr erforderlich.

Der G-BA geht davon aus, dass Fezolinetant für die Dauer der vasomotorischen Symptome eingenommen wird, gemäß Fachinformation liegen keine Einschränkungen in Bezug auf die Behandlungsdauer vor. Studien zeigen, dass häufige Hitzewallungen (an mehr als 6 Tagen in den letzten 2 Wochen) sowie moderate bis schwere Hitzewallungen durchschnittlich über einen Zeitraum von 7,4 Jahren auftreten² und etwa 4,5 Jahre ab der letzten Regelblutung andauern^{3,4}. Unter Berücksichtigung der Dauer der bestehenden Symptomatik in der vorliegenden Indikation wird eine vergleichende Studiendauer von 12 Wochen als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die vorgelegten Daten der Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 werden daher für Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie DAYLIGHT wurde die Gesamtmortalität, operationalisiert als UEs, die zum Tod führten, erfasst. Es sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen jeweils Responderanalysen zur Verbesserung zu Woche 24 sowie stetige Auswertungen zur Änderung im Vergleich zu Studienbeginn vor. Da das Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verbesserung der Symptomatik ist, werden die Analysen zum Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung zu Woche 24 herangezogen.

moderate und schwere vasomotorische Symptome

Der pharmazeutische Unternehmer legt unter anderem Ergebnisse für die Endpunkte Häufigkeit und Schwere der vasomotorischen Symptome vor. Die Häufigkeit ist dabei

2 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen; S3-Leitlinie, Langversion 1.1 [online]. AWMF-Registernummer 015-062. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020.

3 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>.

4 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.000000000000196>.

operationalisiert als durchschnittliche Anzahl der täglichen moderaten bis schweren Hitzewallungen in einem Zeitraum von 7 Tagen (bzw. 10 Tage für den Baselinewert). Die Schwere wurde als Wochenmittel der gewichteten durchschnittlichen Anzahl an täglichen moderaten bis schweren Hitzewallungen ermittelt. Gemäß Einschlusskriterien traten bei allen Patientinnen der Studie DAYLIGHT durchschnittlich mindestens 7 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag auf. Moderate Hitzewallungen waren dabei definiert als „Hitzegefühl mit Schwitzen, aber Fähigkeit, die Aktivität fortzusetzen“ und schwere Hitzewallungen als „Hitzegefühl mit Schwitzen, das zur Einstellung der Aktivität führt“. Angaben zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen nicht vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % (zu Woche 24) gegenüber Baseline herangezogen. Diese Operationalisierung berücksichtigt gleichermaßen Anzahl und Schwere der aufgetretenen Hitzewallungen, sodass auf eine separate Betrachtung der Schwere der vasomotorischen Symptome verzichtet wird.

Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Auswertungen zur Häufigkeit und Schwere der vasomotorischen Symptome jeglicher Schwere (mild / moderat / schwer) vorgelegt.

Milde vasomotorische Symptome sind nicht von dem zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. In der Studie DAYLIGHT wurden diese als „Hitzegefühl ohne Schwitzen“ definiert. Da bei der Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % unklar bleibt, wie häufig es sich um einen Wegfall der vasomotorischen Symptome oder um eine Abschwächung auf milde vasomotorische Symptome handelt, kann die zusätzliche Auswertung weitere Informationen zu dem Endpunkt liefern. Der Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion jeglicher vasomotorischen Symptome um 100 % gegenüber Baseline wird in der Nutzenbewertung daher ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt moderate und schwere vasomotorische Symptome (Reduktion um 100 %) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant.

Veränderung der vasomotorischen Symptome (erhoben über die patientenberichtete globale Krankheitsaktivität [PGI-C VMS])

Der PGI-C VMS besteht aus einer einzigen Frage, mit der die Patientinnen zu Woche 24 auf einer 7 Punkte umfassenden Skala (von „viel besser“ bis „viel schlechter“) die Veränderung von Hitzewallungen / Nachtschweiß seit Beginn der Behandlung bewerten sollen. Im Dossier wurden post hoc definierte Responderanalysen unter Berücksichtigung von Patientinnen vorgelegt, die ihre Symptomatik als „sehr viel besser“ oder „viel besser“ im Vergleich zu Behandlungsbeginn einschätzten. Bei der Beantwortung der gewählten Frage des PGI-C VMS ist jedoch nicht klar, ob sich die Antwort auf eines der beiden abgefragten Symptome oder auf beide bezieht. Darüber hinaus liegt mit der vorgelegten Responderanalyse zur Reduktion der vasomotorischen Symptome eine geeignete Operationalisierung der vasomotorischen Symptome vor.

Der Endpunkt patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGI-C VMS) wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)

In der Studie DAYLIGHT wurde die Kurzform des Fragebogens PROMIS SD SF 8b zur patientenberichteten Erhebung von Schlafstörungen eingesetzt. PROMIS ist ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht. Die Auswertungen im Dossier beruhte entgegen dem im PROMIS-Manual beschriebenen Vorgehen nicht auf transformierten Werten und war daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt post hoc durchgeführte Responderanalysen basierend auf transformierten Werten vorgelegt. Gemäß den PROMIS-Manualen gibt es 2 Methoden für die Transformierung der Rohwerte, wobei die Methode mit Nutzung der „Response Scoring Pattern“ aufgrund akkuraterer Messung und besserem Umgang mit fehlenden Werten bevorzugt werden sollte. Der pharmazeutische Unternehmer macht keine Angabe dazu, welche Transformierungsmethode verwendet wurde.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die post hoc durchgeführte Responderanalyse mit einer Verbesserung des PROMIS SD SF 8b um $\geq 7,14$ Punkte herangezogen, da dieses Responsekriterium genau 15 % der Skalenspannweite (basierend auf transformierten Werten) entspricht.

Für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b, Verbesserung um $\geq 7,14$ Punkte) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant.

Patient Global Impression of Severity bzw. Change of Sleep Disturbance (PGI-S SD und PGI-C SD)

In der Studie DAYLIGHT wurden Schlafstörungen neben dem PROMIS auch über den PGI-S SD und PGI-C SD erhoben. Diese bestehen jeweils aus einer einzigen Frage zur Schwere bzw. zur Änderung der Schlafstörungen. Mit dem PROMIS SD SF 8b liegt jedoch ein valides Instrument zur Erfassung der Schlafstörungen vor, das die Schlafstörungen detailliert über mehrere Fragen abdeckt. Der PGI-S SD und der PGI-C SD werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Weibliche Sexualfunktion (FSFI)

Der FSFI besteht aus 19 Fragen zu verschiedenen Aspekten der Sexualität, die in 6 Domänen zusammengefasst werden (Verlangen, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, allgemeine Zufriedenheit und Schmerzen) und bezieht sich auf die letzten 4 Wochen. Die einzelnen Fragen werden auf Likert-Skalen von 1 bis 5 oder 0 bis 5 beantwortet, wobei der Wert 0 das Fehlen sexueller Aktivität im letzten Monat anzeigt. Die Skalenspannweite des gewichteten Gesamtscores beträgt 2 bis 36 Punkte. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden post hoc definierte Responderanalysen mit einer Verbesserung des FSFI-Gesamtscores um $\geq 5,1$ Punkte herangezogen, da dieses Responsekriterium 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Für den Endpunkt weibliche Sexualfunktion (FSFI, Verbesserung um $\geq 5,1$ Punkte) zeigt sich sowohl im Gesamtscore als auch in den einzelnen Domänen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4)

Der PHQ-4 besteht aus 2 Fragen zur Depression und 2 Fragen zu Angststörungen und erfragt die Beschwerden der letzten 2 Wochen auf einer 4-Punkt Likert-Skala. Daraus ergeben sich ein

Gesamtscore (Skalenspannweite 0 bis 12 Punkte) sowie die beiden Subskalen Angst und Depression (jeweils 0 bis 6 Punkte). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden post hoc definierte Responderanalyse mit einer Verbesserung des PHQ-4-Gesamtscores um $\geq 1,8$ Punkte herangezogen, da dieses Responsekriterium 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Für den Endpunkt allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4, Verbesserung um $\geq 1,8$ Punkte) zeigt sich sowohl im Gesamtscore als auch in den beiden Subskalen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels Work Productivity and Activity Impairment [WPAI] Frage 6)

In der Studie DAYLIGHT wurde der Fragebogen WPAI Hitzewallungen / Nachtschweiß eingesetzt. Frage 6 misst die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten in den letzten 7 Tagen auf einer Skala von 0 bis 10. Da die Aktivitätsbeeinträchtigung bereits durch die tägliche Angabe der Schwere der vasomotorischen Symptome im elektronischen Tagebuch (schwere Hitzewallungen bedeuten die Einstellung der Aktivität) abgebildet wird, werden die Auswertungen zur Aktivitätsbeeinträchtigung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie DAYLIGHT mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, die den selbst eingeschätzten Gesundheitszustand der Patientinnen auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) erfasst.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung ≥ 15 Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Menopause-Specific Quality of Life, MENQOL)

Die in der Studie DAYLIGHT eingesetzte Version des MENQOL-Fragebogens umfasst insgesamt 29 Items verteilt auf die 4 Domänen vasomotorisch, physisch, psychosozial und sexuell. Der Fragebogen wird von den Patientinnen selbst ausgefüllt und erfasst, ob innerhalb der letzten 7 Tage Probleme auftraten und falls ja, in welcher Schwere.

Für die Auswertung wird das Ergebnis jedes Items in eine Skala von 1 bis 8 konvertiert und die Domänenscores werden separat als Mittelwert der zugehörigen Items berechnet. Der Wertebereich ist daher ebenfalls 1 bis 8. Höhere Punktzahlen stehen für stärkere Beschwerden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden post hoc definierte Responderanalyse mit einer Verbesserung der 4 Domänenscores um jeweils $\geq 1,05$ Punkte herangezogen, da dieses Responsekriterium 15 % der Skalenspannweite der Subskalen entspricht.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels MENQOL, zeigt sich für alle 4 Domänen (vasomotorisch, psychosozial, physisch und sexuell; jeweils Verbesserung um $\geq 1,05$ Punkte) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant.

Nebenwirkungen

Der Anteil der Patientinnen mit Studienabbruch war im Kontrollarm mit 17 % höher als im Interventionsarm (8 %).

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC, SUEs) traten im Studienverlauf keine Ereignisse auf.

Für den Endpunkt leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant für 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, liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie DAYLIGHT zu Woche 24 vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Teilpopulation betrachtet, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Ereignisse auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich zu Studienwoche 24 bei dem Endpunkt Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % und bei dem Endpunkt Schlafstörungen (erhoben mittels PROMIS SD SF 8b) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Sexualfunktion (erhoben mittels FSFI), allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (erhoben mittels PHQ-4) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels MENQOL) zeigt sich zu Studienwoche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergeben sich somit zu Woche 24 in der Endpunktkategorie der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei der Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Patientinnen durch die vorliegenden vasomotorischen Symptome ergeben sich jedoch relevante Unsicherheiten. Zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen keine Angaben vor. Die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen beruht zudem ausschließlich darauf, ob die gerade durchgeführte Aktivität fortgesetzt werden konnte oder nicht. Bei dem Endpunkt Schlafstörungen bestehen ebenfalls Unsicherheiten, da unklar bleibt, ob für die Auswertung die bevorzugte

Transformierungsmethode verwendet wurde. Grundsätzliche Unsicherheiten ergeben sich auch aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT: Die Zeit seit Beginn der Amenorrhö betrug bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monate, während es im Kontrollarm 56,9 Monate waren. Die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (64,2 bzw. 60,7 Monate), die Dauer der menopausalen Beschwerden ist jedoch länger anhaltend, wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, als wenn die Beschwerden erst postmenopausal beginnen^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}. Es ist daher unklar, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen.

Für 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, wird daher in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten ein geringer Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie DAYLIGHT wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse auf Endpunktebene wird jedoch als hoch eingestuft. Für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist dies durch die hohen und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanten Anteile an ersetzten Werten (Non-Responder-Imputation) begründet. Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen stellen die unterschiedlichen Anteile an Studienabbrüchen zwischen den Studienarmen eine Unsicherheit dar.

Die Aussagesicherheit wird daher als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Veoza mit dem Wirkstoff Fezolinetant. Der Wirkstoff ist zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden.

Patientenpopulation a) umfasst 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus) bestimmt.

Für diese Patientenpopulation liegen keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenpopulation b) umfasst 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt. Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie DAYLIGHT und Ergebnisse von Teilpopulationen der Studien SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 vor.

Zur Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse für die Teilpopulation der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie DAYLIGHT zu Woche 24 betrachtet, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Ereignisse auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich zu Studienwoche 24 bei dem Endpunkt Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % und bei dem Endpunkt Schlafstörungen (erhoben mittels PROMIS SD SF 8b) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Sexualfunktion (erhoben mittels FSFI), allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (erhoben mittels PHQ-4) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels MENQOL) zeigt sich zu Studienwoche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Aufgrund fehlender Angaben zur Anzahl der vasomotorischen Symptome nach Schweregrad und der definierten Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen ausschließlich auf Basis der Fortführung oder Beendigung einer durchgeführten Aktivität ergeben sich bei der Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Patientinnen relevante Unsicherheiten. Bei dem Endpunkt Schlafstörungen bestehen zudem Unsicherheiten bezüglich der Auswertung. Weitere Unsicherheiten liegen bezüglich der Patientencharakteristika vor, da aufgrund eines unterschiedlich lang zurückliegenden Beginns der Amenorrhö unklar ist, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher in der Gesamtschau als gering eingestuft.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu allen Endpunkten (unter anderem aufgrund von diskrepanten Anteilen an ersetzten Werten) als hoch eingestuft, so dass ein Anhaltspunkt abgeleitet wird.

Für 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, wird daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet und bezüglich der Untergrenze potenziell unterschätzt sind. Bei der Ermittlung der Anzahl der Frauen in der Postmenopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen bestehen bezüglich der beiden seitens des pharmazeutischen Unternehmers herangezogenen Publikationen Unsicherheiten, da bestimmte Patientinnen teilweise ausgeschlossen wurden oder unklar bleibt, ob sich die Patientinnen bereits in der Postmenopause befinden bzw. wie die moderaten bis schweren vasomotorischen Symptome operationalisiert wurden.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2024).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

- 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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fezolinetant	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
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	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
nur Estrogen				
Estradiol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

- 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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fezolinetant	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

- 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	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fezolinetant	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	365,0	365,0 x 45 mg
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	1 mg/2 mg	1 mg/2 mg	1 x 1 mg/2 mg	365,0	365,0 x 1 mg/2 mg
nur Estrogen					
Estradiol	1 mg – 2 mg	1 mg – 2 mg	1 x 1 mg - 1 x 2 mg	365,0	365,0 x 1 mg – 365,0 x 2 mg

- 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	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahres- durchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fezolinetant	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	365,0	365,0 x 45 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

- 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	Packungs- größe	Kosten (Apothekenabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fezolinetant 45 mg	100 FTA	264,18 €	2,00 €	14,00 €	248,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Estradiol 1 mg/2 mg ⁵	84 FTA	37,41 €	2,00 €	2,06 €	33,35 €
Estradiol 1 mg ⁵	84 FTA	18,55 €	2,00 €	0,57 €	15,98 €

⁵ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Estradiol 2 mg ⁵	100 TAB	22,90 €	2,00 €	0,92 €	19,98 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TAB = Tablette					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024

- 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fezolinetant 45 mg	100 FTA	264,18 €	2,00 €	14,00 €	248,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- 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.

Referenzen:

Fachinformation zu Fezolinetant (Veozä); Veozä™ 45 mg Filmtabletten; Stand: Februar 2024

- 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.

Referenzen:

Fachinformation zu Fezolinetant (Veozä); Veozä™ 45 mg Filmtabletten; Stand: Februar 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 25. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fezolinetant beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Januar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Fezolinetant beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. April 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2024 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juni 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Juli 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juli 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juni 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Juni 2024 17. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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 28.08.2024 B5

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 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

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
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

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
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 $\geq 1,05$ 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> <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).</p> <p>j. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p>					

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 Hormonersatztherapie 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

² Festbetrag

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 Unternehmern. 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 28.08.2024 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Januar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Fezolinetant eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. Juli 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fezolinetant (Schwere vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert) - C



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fezolinetant (Schwere vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fezolinetant
- **Handelsname:** Veoza
- **Therapeutisches Gebiet:** Menopause (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1035)

Modul 1

(PDF 421,57 kB)

Modul 2

(PDF 343,07 kB)

Modul 3

(PDF 1,60 MB)

Modul 4

(PDF 14,28 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 20,18 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,29 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fezolinetant (Schwere vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert) - C
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Fezolinetant (Veozä)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige 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 für Fezolinetant:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fezolinetant:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Juni 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 593,57 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2024
 - Mündliche Anhörung: 10.06.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.05.2024 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fezolinetant - 2024-02-01-D-1035*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.06.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fezolinetant (Schwere vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert) - C
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juni 2024 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Fezolinetant**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	22.05.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.05.2024
Prof. Dr. Kiesel, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF)	15.05.2024
Bayer Vital GmbH	22.05.2024
Deutschen Menopause Gesellschaft e.V. (DMG)	23.05.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.05.2024
Theramex Ireland Limited	23.05.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Astellas Pharma GmbH						
Hr. Dr. Felder	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Fr. Dr. Julian	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Zimmermann	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Hoffmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Dr. Paulus	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Fr. Dr. Einhart	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Kiesel, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF)						
Hr. Prof. Dr. Kiesel	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Hr. PD Dr. Deten	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Plate	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutschen Menopause Gesellschaft e.V. (DMG)						
Fr. Dr. Schwenkhagen	nein	ja	ja	nein	ja	ja
Fr. Dr. Schaudig	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Theramex Ireland Limited						
Hr. Wüstenberg	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Dr. Matischak	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	22.05.2024
Stellungnahme zu	Fezolinetant (VEOZA™)
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt Astellas Stellung zur am 02.05.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung von Fezolinetant (VEOZA™) im AWG1 für die Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind.</p> <p>Das AWG umfasst zwei Teilpopulationen, die der G-BA im Beratungsgespräch folgendermaßen definiert und die jeweilige zVT wie folgt festgelegt hat (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020):</p> <ul style="list-style-type: none">• Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT nicht in Frage kommen, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben (Teilpopulation a) bzw. Fragestellung 2 gemäß IQWiG Nutzenbewertung) <p style="text-align: center;"><i>zVT: Beobachtendes Abwarten.</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben (Teilpopulation b) bzw. Fragestellung 1 gemäß IQWiG Nutzenbewertung)	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹ Abkürzungen werden zur besseren Lesbarkeit nicht im Text selbst, sondern ausschließlich in einem am Ende angefügten Abkürzungsverzeichnis definiert.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT (bei Frauen mit intaktem Uterus Östrogen-Gestagen-Kombination bzw. bei Frauen ohne Uterus nur Östrogen).</i></p> <p>Das IQWiG leitet für keine der beiden Teilpopulationen einen Zusatznutzen für die Behandlung mit Fezolinetant ab. Für Teilpopulation b) wird von Astellas kein Zusatznutzen beansprucht. Für Teilpopulation a) kommt das IQWiG aus formellen Gründen zu dieser Einschätzung, da die vorgelegte Evidenz mit signifikanten Effekten in Meta-Analysen aus vier randomisiert-kontrollierten Studien (DAYLIGHT, SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4) unter Einbeziehung von mehr als 2000 Patientinnen in der dargelegten Form nicht berücksichtigt wurde. Laut IQWiG seien die Daten der vorgelegten Studien gesamthaft nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ abzuleiten.</p> <p>Die Stellungnahme adressiert im Folgenden ausschließlich die Teilpopulation a) bzw. Fragestellung 2² gemäß IQWiG Nutzenbewertung, für welche Astellas im eingereichten Nutzendossier einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht hat (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2024).</p>	

² Im Folgenden wird die Formulierung „Teilpopulation a)“ verwendet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung der Stellungnahme</p> <p>Für Patientinnen der Teilpopulation a) kommt eine HT nicht in Frage bzw. haben sich die Patientinnen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung dagegen entschieden. Als zVT hat der G-BA für diese Patientinnen, für die bis zur Zulassung von Fezolinetant keine Behandlungsoption zur Verfügung stand, „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt. Laut Einschätzung des IQWiG sind die Kategorien einer Kontraindikation, Abbruch einer Hormontherapie und Entscheidung der Patientin gegen eine HT, nicht jedoch das alleinige Vorliegen eines Risikofaktors, dazu geeignet, das Nichtinfragekommen für eine HT zu operationalisieren.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme werden daher Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fezolinetant auf Basis einer modifizierten Teilpopulation a) ohne Einbeziehung von Patientinnen, bei denen ein Risikofaktor vorlag, aber keine weitere Kategorie erfüllt war, dargestellt. In der Phase 3b-Studie DAYLIGHT wurden entsprechend 71 Patientinnen aus der ITT-Population, bei denen dies zutrif, selektiert und in beiden Armen von den Analysen ausgeschlossen (mITT/mSAF).</p> <p>Zusammenfassend konnte auch in der modifizierten Population der Studie DAYLIGHT gezeigt werden, dass Fezolinetant gegenüber der zVT signifikante und klinisch relevante Vorteile aufweist.</p> <p>Folgende Vorteile wurden durch die Behandlung mit Fezolinetant im Vergleich zu Placebo nach 24 Wochen Behandlungsdauer erreicht (Detaildarstellung im spezifischen Teil dieser Stellungnahme (siehe</p>	<p><i>Berücksichtigung der Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2</i></p> <p>Die Operationalisierung des Nichtinfragekommens einer Hormonersatztherapie wird für die Kriterien Vorliegen einer Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie als adäquat angesehen. Das Kriterium Risikofaktor wird jedoch nicht als adäquates Kriterium eingestuft, da unter anderem der aufgeführte Risikofaktor Diabetes mellitus gemäß nationaler und internationaler Fachgesellschaften keine Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie darstellt.</p> <p>Für die Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren daher jeweils Auswertungen einer Teilpopulation nachgereicht, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag. Patientinnen mit Risikofaktor für eine Hormonersatztherapie werden nur dann berücksichtigt, wenn zusätzlich 1 weiteres der oben genannten Kriterien erfüllt war. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Teilpopulation der Studie DAYLIGHT werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben sich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. und die Deutsche Menopause Gesellschaft</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1) sowie in der Anlage zu dieser Stellungnahme (Astellas Pharma GmbH, 2024a):</p> <p>A. 1) Vasomotorische Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, nach 24 Wochen eine vollständige Reduktion der Häufigkeit moderater bis schwerer VMS zu erreichen (RR: 2,34 [95 %-KI: 1,43 – 3,83], p-Wert: < 0,001) • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 89 %, eine Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu erreichen (RR: 1,89 [95 %-KI: 1,42 – 2,50], p-Wert: < 0,001) • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 43 %, eine Reduktion um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline zu erreichen (RR: 1,43 [95 %-KI: 1,18 – 1,74], p-Wert: < 0,001) • nahezu eine Verdopplung der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der VMS-Schwere zu erreichen (RR: 1,96 [95 %-KI: 1,45 – 2,66], p-Wert: < 0,001) • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 82 %, eine klinisch relevante Verbesserung im empfundenen Gesundheitszustand bzgl. VMS (PGI-C VMS) zu erreichen (RR: 1,82 [95 %-KI: 1,49 – 2,21], p-Wert: < 0,001) • eine Verbesserung vasomotorischer Symptome schon ab dem ersten (VMS-Häufigkeit) bzw. zweiten (VMS-Schwere) Tag nach Behandlungsbeginn 	<p>e.V. dahingehend geäußert, dass Studien über 12 – 24 Wochen für eine Nutzenbewertung ausreichend seien, da die menopausalen Beschwerden keinen chronischen Krankheitszustand darstellen würden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat sich hingegen kritisch bezüglich der Dauer (12 – 24 Wochen) der Studien geäußert; für die Beurteilung einer langfristigen Wirksamkeit sei mindestens ein Zeitraum von einem Jahr erforderlich.</p> <p>Der G-BA geht davon aus, dass Fezolinetant für die Dauer der vasomotorischen Symptome eingenommen wird, gemäß Fachinformation liegen keine Einschränkungen in Bezug auf die Behandlungsdauer vor. Studien zeigen, dass häufige Hitzewallungen (an mehr als 6 Tagen in den letzten 2 Wochen) sowie moderate bis schwere Hitzewallungen durchschnittlich über einen Zeitraum von 7,4 Jahren auftreten und etwa 4,5 Jahre ab der letzten Regelblutung andauern. Unter Berücksichtigung der Dauer der bestehenden Symptomatik in der vorliegenden Indikation wird eine vergleichende Studiendauer von 12 Wochen als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die vorgelegten Daten der Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 werden daher für Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant für 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, liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B. 2) Schlafstörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 74 %, eine klinisch relevante Verbesserung von Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) zu erreichen (RR: 1,74 [95 %-KI: 1,33 – 2,26], p-Wert: < 0,001) • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 36 %, eine klinisch relevante Verbesserung der empfundenen Schwere der Schlafstörungen (PGI-S SD) zu erreichen (RR: 1,36 [95 %-KI: 1,12 – 1,65], p-Wert: 0,002) • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 79 %, eine klinisch relevante Verbesserung im empfundenen Gesundheitszustand bzgl. Schlafstörungen (PGI-C SD) zu erreichen (RR: 1,79 [95 %-KI: 1,40 – 2,29], p-Wert: < 0,001) <p>C. 3) Weitere Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 54 %, eine patientenrelevante Verbesserung in der WPAI-Domäne Präsentismus (Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von VMS) zu erreichen (RR: 1,54 [95 %-KI: 1,19 – 1,99], p-Wert: 0,001) • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 48 %, eine patientenrelevante Verbesserung in der WPAI-Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität zu erreichen (RR: 1,48 [95 %-KI: 1,12 – 1,94], p-Wert: 0,005) 	<p>Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie DAYLIGHT zu Woche 24 vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Teilpopulation betrachtet, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Ereignisse auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich zu Studienwoche 24 bei dem Endpunkt Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % und bei dem Endpunkt Schlafstörungen (erhoben mittels PROMIS SD SF 8b) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Sexualfunktion (erhoben mittels FSFI), allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (erhoben mittels PHQ-4) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels MENQOL) zeigt sich zu Studienwoche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Insgesamt ergeben sich somit zu Woche 24 in der Endpunktkategorie der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 39 %, eine patientenrelevante Verbesserung in der WPAI-Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung zu erreichen (RR: 1,39 [95 %-KI: 1,14 – 1,69], p-Wert: 0,001) <li style="padding-left: 20px;">D. 4) Gesundheitsbezogene Lebensqualität • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 44 %, eine patientenrelevante Verbesserung im Gesamtscore des MENQOL-Fragebogens zu erreichen (RR: 1,44 [95 %-KI: 1,17 – 1,78], p-Wert: < 0,001) • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 45 %, eine patientenrelevante Verbesserung in der vasomotorischen Domäne des MENQOL zu erreichen (RR: 1,45 [95 %-KI: 1,23 – 1,73], p-Wert: < 0,001) • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 35 %, eine patientenrelevante Verbesserung in der psychosozialen Domäne des MENQOL zu erreichen (RR: 1,35 [95 %-KI: 1,08 – 1,69], p-Wert: 0,009) • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 47 %, eine patientenrelevante Verbesserung in der physischen Domäne des MENQOL zu erreichen (RR: 1,47 [95 %-KI: 1,14 – 1,89], p-Wert: 0,003) • eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 33 %, eine patientenrelevante Verbesserung in der sexuellen Domäne des 	<p>signifikante Vorteile für Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei der Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Patientinnen durch die vorliegenden vasomotorischen Symptome ergeben sich jedoch relevante Unsicherheiten. Zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen keine Angaben vor. Die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen beruht zudem ausschließlich darauf, ob die gerade durchgeführte Aktivität fortgesetzt werden konnte oder nicht. Bei dem Endpunkt Schlafstörungen bestehen ebenfalls Unsicherheiten, da unklar bleibt, ob für die Auswertung die bevorzugte Transformierungsmethode verwendet wurde. Grundsätzliche Unsicherheiten ergeben sich auch aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT: Die Zeit seit Beginn der Amenorrhö betrug bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monate, während es im Kontrollarm 56,9 Monate waren. Die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (64,2 bzw. 60,7 Monate), die Dauer der menopausalen Beschwerden ist jedoch länger anhaltend, wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, als wenn die Beschwerden erst postmenopausal beginnen. Es ist daher unklar, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen.</p> <p>Für Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MENQOL zu erreichen (RR: 1,33 [95 %-KI: 1,02 – 1,75], p-Wert: 0,036)</p> <p>E. 5) Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine durchweg sehr gute Verträglichkeit auf Placebo-Niveau • keine signifikanten Unterschiede bei jeglichen AE (RR: 1,08 [95 %-KI: 0,93–1,27], p: 0,343) • keine signifikanten Unterschiede bei schwerwiegenden AE (RR: 1,11 [95 %-KI: 0,38–3,25], p: 1,000) und schweren AE (RR: 1,11 [95 %-KI: 0,38–3,25], p: 1,000) • keine signifikanten Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von AE (RR: 0,81 [95 %-KI: 0,37–1,76], p: 0,675) • kein AE, das zum Tod führte. <p>FAZIT</p> <p>Im Indikationsgebiet besteht ein hoher medizinischer Bedarf, da die Patientinnen sowohl durch die Symptomatik der VMS selbst als auch durch die damit einhergehende Beeinträchtigung der Lebensqualität stark belastet sind. Dies gilt insbesondere für Teilpopulation a), da für Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen, bislang keine wirksamen Behandlungsoptionen zur Verfügung standen. Mit Fezolinetant ist erstmalig eine nicht-hormonelle, hochwirksame und sichere Behandlung von VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, möglich.</p> <p>Die Kritikpunkte des IQWiG wurden in der vorliegenden Stellungnahme vollumfänglich adressiert. In der Gesamtschau belegen auch die neuen</p>	<p>Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, wird daher in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten ein geringer Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Analysen auf Basis der mITT-/mSAF-Population zur Studie DAYLIGHT die konsistenten und klinisch relevanten Vorteile von Fezolinetant gegenüber der zVT, aus welchen sich insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen für Teilpopulation a) ableiten lässt.</p> <p>Bei den im Rahmen des Dossiers sowie in der Stellungnahme vorgelegten Studien handelt es sich um eine der umfangreichsten Evidenzgrundlagen, die jemals für ein Medikament in diesem AWG entwickelt wurden. Die darauf basierenden Auswertungen zeigen konsistent positive Effekte über eine Vielzahl der erhobenen Endpunkte im Bereich Morbidität und Lebensqualität, mit einem sehr guten Sicherheitsprofil. Die positiven Effekte werden auch durch die Aktualisierung der Meta-Analyse nach 12 Wochen unter Berücksichtigung der mITT/mSAF-Populationen der DAYLIGHT, SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2 Studien bestätigt. Auf Basis der im Dossier dargestellten Meta-Analysen mit statistisch signifikanten Effekten aus vier RCT wurde ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Teilpopulation a) abgeleitet, der sich in der vom IQWiG angeforderten Analyse der mITT/mSAF-Population mit tendenziell noch ausgeprägteren Effektstärken bestätigt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgelegten Evidenzbasis sowie der Robustheit des Zusatznutzenausmaßes über die verschiedenen Analysepopulationen hinweg ergibt sich in der Gesamtschau – auch für die mITT/mSAF-Population der DAYLIGHT Studie – eine Aussagesicherheit eines Beleges für einen erheblichen Zusatznutzen der Therapie mit Fezolinetant für Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die nicht für eine HT in Frage kommen</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder sich nach individueller Nutzen-Risiko Abwägung dagegen entschieden haben.</p> <p>Im Folgenden werden weitere Aspekte der Nutzenbewertung und die Sicht von Astellas dazu im Detail erläutert und begründet:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Die modifizierte Analysepopulation der DAYLIGHT-Studie bestätigt den erheblichen Zusatznutzen von Fezolinetant für Teilpopulation a).2) Die Wirksamkeit von Fezolinetant zeigt sich bereits nach 12 Wochen robust und nachhaltig.3) Die Studie SKYLIGHT-4 liefert relevante supportive Evidenz zur Verträglichkeit von Fezolinetant.4) Die verwendeten Fragebögen für Patientenberichtete Endpunkte liegen vor.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.21 Z. 35 – S. I.23 Z. 26	<p>1) Die modifizierte Analysepopulation der DAYLIGHT-Studie bestätigt den erheblichen Zusatznutzen von Fezolinetant für Teilpopulation a).</p> <p><u>Position des IQWiG</u></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung kritisierte das IQWiG, dass im eingereichten Dossier die Patientenpopulation, für die eine HT nicht in Frage kommt, anhand von Kategorien definiert wurde, von denen nicht alle als geeignet angesehen werden können. Während das IQWiG die Kategorien einer Kontraindikation, Abbruch einer HT und die Entscheidung gegen eine HT als geeignet ansieht, kann hingegen bei Vorliegen eines Risikofaktors eine HT grundsätzlich in Betracht kommen und wird folglich nicht als adäquat operationalisiert angesehen. Um eine eindeutige Abgrenzung der Patientenpopulation zu ermöglichen, ist laut IQWiG neben der Kategorie eines Risikofaktors die zusätzliche Nutzen-Risiko-Abwägung in ärztlicher Absprache notwendig.</p>	<p>Patientengruppe 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:</p> <p>Die Operationalisierung des Nichtinfragekommens einer Hormonersatztherapie wird für die Kriterien Vorliegen einer Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie als adäquat angesehen. Das Kriterium Risikofaktor wird jedoch nicht als adäquates Kriterium eingestuft, da unter anderem der aufgeführte Risikofaktor Diabetes mellitus gemäß nationaler und internationaler Fachgesellschaften keine Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie darstellt.</p> <p>Für die Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren daher jeweils Auswertungen einer Teilpopulation nachgereicht, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Position der Astellas Pharma GmbH</u></p> <p>1. <u>Hintergrund</u></p> <p>a. <u>Verfahren und Evidenzbasis</u></p> <p>Für das zu bewertende Arzneimittel Fezolinetant (VEOZA™) zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, wurde von der Astellas Pharma GmbH am 25.01.2024 ein Nutzendossier G-BA eingereicht. Im Modul 4A wurde der Zusatznutzen bei Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen (Teilpopulation a) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (operationalisiert als Placebo) auf Basis von vier RCT (DAYLIGHT; SKYLIGHT-1; SKYLIGHT-2; SKYLIGHT-4) dargelegt. Für die Teilpopulation b) liegen keine Daten vor und entsprechend wird kein Zusatznutzen beansprucht (siehe Tabelle 1).</p>	<p>oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag. Patientinnen mit Risikofaktor für eine Hormonersatztherapie werden nur dann berücksichtigt, wenn zusätzlich 1 weiteres der oben genannten Kriterien erfüllt war. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Teilpopulation der Studie DAYLIGHT werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben sich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. und die Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. dahingehend geäußert, dass Studien über 12 – 24 Wochen für eine Nutzenbewertung ausreichend seien, da die menopausalen Beschwerden keinen chronischen Krankheitszustand darstellen würden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat sich hingegen kritisch bezüglich der Dauer (12 – 24 Wochen) der Studien geäußert; für die Beurteilung einer langfristigen Wirksamkeit sei mindestens ein Zeitraum von einem Jahr erforderlich.</p> <p>Der G-BA geht davon aus, dass Fezolinetant für die Dauer der vasomotorischen Symptome eingenommen wird, gemäß Fachinformation liegen keine Einschränkungen in Bezug auf die Behandlungsdauer vor. Studien zeigen, dass häufige</p>

Tabelle 1: Relevante Teilpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und Evidenzbasis im eingereichten Dossier vom 25.01.2024

Teilpopulation (Dossier)	Fragestellung (IQWiG)	Patientenpopulation	zVT	Evidenzbasis
a)	2	Frauen mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT nicht in Frage kommen oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben	Beobachtendes Abwarten	SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT
b)	1	Frauen mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT (bei Frauen mit intaktem Uterus Östrogen-Gestagen-Kombination bzw. bei Frauen ohne Uterus nur Östrogen)	Keine Daten vorliegend

Abkürzungen: HT: Hormontherapie. VMS: vasomotorische Symptome, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Studiendefinition und Kategorien für die Operationalisierung von „nicht für eine HT in Frage kommend“

In allen vier Studien wurden Patientinnen als nicht in Frage kommend für eine HT kategorisiert (siehe Tabelle 2), wenn aus medizinischen Gründen eine Kontraindikation vorlag (z. B. bei nicht diagnostizierten vaginalen Blutungen, einer Vorgeschichte von Brustkrebs oder östrogenabhängigen Tumoren; arteriellen thromboembolischen

Hitzewallungen (an mehr als 6 Tagen in den letzten 2 Wochen) sowie moderate bis schwere Hitzewallungen durchschnittlich über einen Zeitraum von 7,4 Jahren auftreten und etwa 4,5 Jahre ab der letzten Regelblutung andauern. Unter Berücksichtigung der Dauer der bestehenden Symptomatik in der vorliegenden Indikation wird eine vergleichende Studiendauer von 12 Wochen als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die vorgelegten Daten der Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 werden daher für Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankungen oder Überempfindlichkeit gegen Östrogen- und Progesterontherapie). Weiterhin kam eine HT nicht in Frage, wenn sie mit relevanten Sicherheitsrisiken bzw. Risikofaktoren analog der Fachinformationen von HT (im Folgenden subsummiert unter dem Begriff „Risikofaktoren“) verbunden war (z. B. 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 Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens oder bei Raucherinnen). Darüber hinaus wurden Patientinnen als „nicht für eine HT in Frage kommend“ kategorisiert, wenn sie eine HT aufgrund von mangelnder Wirksamkeit, HT-bedingten Nebenwirkungen oder auf Anraten des behandelnden Arztes beendet hatten oder die Behandlung nach einem ärztlichen Beratungsgespräch ablehnten.</p>	

Tabelle 2: Studiendefinition und Beispiele der Kategorien zur Operationalisierung von „nicht für eine HT in Frage kommend“	
Kategorie und Definition	Beispiele für Erkrankungen oder Eigenschaften, die in das genannte Kriterium fallen
<p>HT Contraindicated:</p> <p>Bei der Patientin liegt aus medizinischen Gründen eine Kontraindikation für eine HT vor. Dies ist der Fall, wenn mindestens eine der unter den Beispielen geführten Erkrankungen vorliegt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht abgeklärte vaginale Blutungen • Vorgeschichte von Brustkrebs oder östrogenabhängigen Tumoren • Arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B., Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, vorübergehende Durchblutungsstörung, Thrombophile Venenerkrankung [z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie]) • Überempfindlichkeit gegen Östrogen- und Progesterontherapie oder einen der Hilfsstoffe; oder Porphyrrie
<p>HT Caution:</p> <p>Eine HT kann für die Patientin mit einem relevanten Sicherheitsrisiko verbunden sein, wenn eine der unter den Beispielen genannten Eigenschaften auf sie zutrifft.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus in der Vorgeschichte • Hyperlipidämie • Adipositas (Body-Mass-Index > 29,9 kg/m²) • Migräne • Systemischer Lupus erythematodes • Epilepsie • Familiäre Vorgeschichte von Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades oder Mutation des Brustkrebsgens (Brustkrebsgen 1 [BRCA1] und Brustkrebsgen 2 [BRCA2]) • Aktuelle Raucherin
<p>HT Stoppers:</p> <p>Die Patientin hat eine vorherige HT abgebrochen. Mögliche medizinische Gründe dafür sind unter den Beispielen aufgelistet.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde Wirksamkeit • HT-bedingte Nebenwirkungen • Empfehlung des Arztes bedingt durch die Gesamtdauer der HT oder das Alter der Patientin (≥ 60 Jahre)

<p>HT Averse: Eine HT wird seitens der Patientin nach einem ärztlichen Beratungsgespräch über den Nutzen und die Risiken der HT abgelehnt. Der Verzicht erfolgt aufgrund von persönlichen medizinischen Bedenken der Patientin.</p>	<p>Persönliche medizinische Bedenken</p>	
<p>Abkürzungen: BRCA: Brustkrebsgen; HT: Hormontherapie</p>		
<p style="text-align: center;"><u>2. Modifizierte Operationalisierung von „nicht für eine HT in Frage kommend“</u></p> <p>Bei der Behandlung von Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, handelt es sich um ein besprechungsintensives Therapiegebiet. Insbesondere bei Patientinnen mit Risikofaktoren, die in vielen Fällen nicht singulär, sondern kumuliert auftreten, ist von einem Aufklärungsgespräch auszugehen, in dessen Rahmen die Therapieentscheidung gemeinsam zwischen behandelnder Ärztin oder behandelndem Arzt zusammen mit der betroffenen Patientin getroffen wird. Zudem ist davon auszugehen, dass mit den Patientinnen durch den Einschluss in die Studie bereits ein intensives Beratungsgespräch stattgefunden hat. Nach Prüfung wurde in der Studie DAYLIGHT jedoch nicht bei allen Patientinnen, die der Kategorie Risikofaktor zugeordnet wurden, auch eine explizite Entscheidung gegen eine HT nach Nutzen-Risiko-Abwägung in den Studiendaten im Sinne einer gleichzeitigen Kategorisierung als „HT Averse“ (siehe Tabelle 2) erfasst.</p> <p>Um dem Einwand des IQWiG zu entsprechen, wurden zusätzliche Analysen auf Basis modifizierter Analysesets durchgeführt. Die</p>		

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>grundsätzliche Definition der modifizierten Analysesets erfolgte analog zum Dossier, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 des Modul 4A (Astellas Pharma GmbH, 2024c). Zusätzlich wurden Patientinnen, die neben dem Vorliegen eines Risikofaktors keine weitere Kategorie erfüllten, identifiziert und aus den modifizierten Analysesets ausgeschlossen. Die entsprechend modifizierte Teilpopulation der Patientinnen mit moderaten und schweren VMS unter Berücksichtigung der Kategorien einer Kontraindikation, Abbruch einer HT oder Entscheidung gegen eine HT wird im Folgenden dargestellt. Diese Teilpopulation ist innerhalb der Stellungnahme und zur Abgrenzung der Dossier-Population als mITT- bzw. mSAF gekennzeichnet. Die Auswertung aller Endpunkte auf Basis der mITT- bzw. mSAF-Population erfolgt für die Phase 3b-Studie DAYLIGHT.</p> <p>Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt die Aufschlüsselung zu den für eine HT nicht in Frage kommenden Patientinnen für die Selektion der mITT- bzw. mSAF-Population in der Studie DAYLIGHT. Unter Zugrundelegung der im SAP vorgesehenen Dokumentationshierarchie (Kontraindikation → Risikofaktor → Abbruch einer HT → Entscheidung gegen eine HT) können 24,7 % (94/381) der Patientinnen weiterhin der</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Kategorie „Risikofaktor“ zugeordnet werden. Wie die detaillierte Zuordnung zu den Kategorien und Kombinationen von Kategorien zeigt, beruht der Anteil zu dieser Kategorie jedoch allein auf der Dokumentationshierarchie und alle in den modifizierten Analysesets verbleibenden Patientinnen erfüllen neben dem Risikofaktor mindestens eine der zuvor genannten zusätzlichen Kategorien. Von den 94 Patientinnen mit Risikofaktor hatten 34 Patientinnen bereits eine HT abgebrochen und 60 Patientinnen entschieden sich nach ärztlicher Beratung bewusst gegen eine HT. Folglich weist keine Patientin der mITT- bzw. mSAF-Population in der Studie DAYLIGHT ausschließlich die Kategorie eines Risikofaktors auf.</p> <p>Tabelle 3: Anzahl und Anteile der Patientinnen, welche nicht für eine HT in Frage kommen, nach Kriterien der in der Stellungnahme dargestellten mITT-Population (DAYLIGHT)</p> <table border="1" data-bbox="286 1139 1189 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1139 591 1225">Gruppe Kategorie</th> <th data-bbox="591 1139 815 1225">Fezolinetant 45 mg (N = 195)</th> <th data-bbox="815 1139 1021 1225">Placebo (N = 186)</th> <th data-bbox="1021 1139 1189 1225">Total (N = 381)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 1225 1189 1302">Zuordnung zu den Kategorien gemäß der im SAP vorgegebenen Dokumentationshierarchie¹</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1302 591 1350">Kontraindiziert</td> <td data-bbox="591 1302 815 1350">27 (13,8 %)</td> <td data-bbox="815 1302 1021 1350">23 (12,4 %)</td> <td data-bbox="1021 1302 1189 1350">50 (13,1 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1350 591 1396">Risikofaktor</td> <td data-bbox="591 1350 815 1396">43 (22,1 %)</td> <td data-bbox="815 1350 1021 1396">51 (27,4 %)</td> <td data-bbox="1021 1350 1189 1396">94 (24,7 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Gruppe Kategorie	Fezolinetant 45 mg (N = 195)	Placebo (N = 186)	Total (N = 381)	Zuordnung zu den Kategorien gemäß der im SAP vorgegebenen Dokumentationshierarchie¹				Kontraindiziert	27 (13,8 %)	23 (12,4 %)	50 (13,1 %)	Risikofaktor	43 (22,1 %)	51 (27,4 %)	94 (24,7 %)	
Gruppe Kategorie	Fezolinetant 45 mg (N = 195)	Placebo (N = 186)	Total (N = 381)															
Zuordnung zu den Kategorien gemäß der im SAP vorgegebenen Dokumentationshierarchie¹																		
Kontraindiziert	27 (13,8 %)	23 (12,4 %)	50 (13,1 %)															
Risikofaktor	43 (22,1 %)	51 (27,4 %)	94 (24,7 %)															

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			
	Abbruch einer HT	32 (16,4 %)	37 (19,9 %)	69 (18,1 %)
	Entscheidung gegen eine HT	93 (47,7 %)	75 (40,3 %)	168 (44,1 %)
	Aufschlüsselung nach der exakten Anzahl an zutreffenden Kategorien			
	Exakt eine Kategorie			
	Kontraindiziert	6 (3,1 %)	4 (2,2 %)	10 (2,6 %)
	Risikofaktor	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Abbruch einer HT	32 (16,4 %)	37 (19,9 %)	69 (18,1 %)
	Entscheidung gegen eine HT	93 (47,7 %)	75 (40,3 %)	168 (44,1 %)
	Exakt zwei Kategorien			
	Kontraindiziert + Risikofaktor	1 (0,5 %)	4 (2,2 %)	5 (1,3 %)
	Kontraindiziert + Abbruch einer HT	5 (2,6 %)	2 (1,1 %)	7 (1,8 %)
	Kontraindiziert + Entscheidung gegen eine HT	7 (3,6 %)	5 (2,7 %)	12 (3,1 %)
	Risikofaktor + Abbruch einer HT	16 (8,2 %)	18 (9,7 %)	34 (8,9 %)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Risikofaktor + Entscheidung gegen eine HT	27 (13,8 %)	33 (17,7 %)	60 (15,7 %)	
	Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Exakt drei Kategorien				
	Kontraindiziert + Risikofaktor + Abbruch einer HT	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	2 (0,5 %)	
	Kontraindiziert + Risikofaktor + Entscheidung gegen eine HT	7 (3,6 %)	7 (3,8 %)	14 (3,7 %)	
	Kontraindiziert + Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Risikofaktor + Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Alle vier Kategorien				

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="286 528 1189 691"> <tr> <td data-bbox="286 528 591 691">Kontraindiziert + Risikofaktor + Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT</td> <td data-bbox="591 528 815 691">0 (0,0 %)</td> <td data-bbox="815 528 1021 691">0 (0,0 %)</td> <td data-bbox="1021 528 1189 691">0 (0,0 %)</td> </tr> </table> <p data-bbox="286 691 1189 823">¹ Dokumentationshierarchie gemäß statistischem Analyseplan: Kontraindikation → Risikofaktor → Abbruch einer HT → Entscheidung gegen eine HT. (Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD), 2023) Abkürzungen: HT: Hormontherapie, mITT: modified Intention-to-Treat</p> <p data-bbox="286 823 1189 1396">Im Vergleich zur ITT-Population umfasst die mITT-Population insgesamt 71 Patientinnen weniger, für welche ausschließlich die Kategorie Risikofaktor erfasst wurde. Dies entspricht 15,7 % der im Dossier dargestellten ITT-Population der Studie DAYLIGHT. Nach IQWiG Definition kommen diese Patientinnen grundsätzlich für eine HT in Frage und gelten daher nicht als zugehörig zu Teilpopulation a) (siehe Tabelle 4).</p>				Kontraindiziert + Risikofaktor + Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Kontraindiziert + Risikofaktor + Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)						

Tabelle 4: Anzahl und Anteile der Patientinnen, welche nicht für eine HT in Frage kommen, nach Kategorien in der im Rahmen des Dossiers dargestellten ITT-Population (DAYLIGHT)

Gruppe Kategorie	Fezolinetant 45 mg (N = 226)	Placebo (N = 226)	Total (N = 452)
Zuordnung zu den Kategorien gemäß der im SAP vorgegebenen Dokumentationshierarchie¹			
Kontraindiziert	27 (11,9 %)	23 (10,2 %)	50 (11,1 %)
Risikofaktor	74 (32,7 %)	91 (40,3 %)	165 (36,5 %)
Abbruch einer HT	32 (14,2 %)	37 (16,4 %)	69 (15,3 %)
Entscheidung gegen eine HT	93 (41,2 %)	75 (33,2 %)	168 (37,2 %)
Aufschlüsselung nach der exakten Anzahl an zutreffenden Kategorien			
Exakt eine Kategorie			
Kontraindiziert	6 (2,7 %)	4 (1,8 %)	10 (2,2 %)
Risikofaktor	31 (13,7 %)	40 (17,7 %)	71 (15,7 %)
Abbruch einer HT	32 (14,2 %)	37 (16,4 %)	69 (15,3 %)
Entscheidung gegen eine HT	93 (41,2 %)	75 (33,2 %)	168 (37,2 %)
Exakt zwei Kategorien			
Kontraindiziert + Risikofaktor	1 (0,4 %)	4 (1,8 %)	5 (1,1 %)
Kontraindiziert + Abbruch einer HT	5 (2,2 %)	2 (0,9 %)	7 (1,5 %)
Kontraindiziert + Entscheidung gegen eine HT	7 (3,1 %)	5 (2,2 %)	12 (2,7 %)
Risikofaktor + Abbruch einer HT	16 (7,1 %)	18 (8,0 %)	34 (7,5 %)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Risikofaktor + Entscheidung gegen eine HT	27 (11,9 %)	33 (14,6 %)	60 (13,3 %)	
	Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Exakt drei Kategorien				
	Kontraindiziert + Risikofaktor + Abbruch einer HT	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,4 %)	
	Kontraindiziert + Risikofaktor + Entscheidung gegen eine HT	7 (3,1 %)	7 (3,1 %)	14 (3,1 %)	
	Kontraindiziert + Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Risikofaktor + Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Alle vier Kategorien				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Kontraindiziert + Risikofaktor + Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT</td> <td style="width: 25%; text-align: center; padding: 5px;">0 (0,0 %)</td> <td style="width: 25%; text-align: center; padding: 5px;">0 (0,0 %)</td> <td style="width: 25%; text-align: center; padding: 5px;">0 (0,0 %)</td> </tr> </table>					Kontraindiziert + Risikofaktor + Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Kontraindiziert + Risikofaktor + Abbruch einer HT + Entscheidung gegen eine HT	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)					
<p>¹ Dokumentationshierarchie gemäß statistischem Analyseplan: Kontraindikation → Risikofaktor → Abbruch einer HT → Entscheidung gegen eine HT. Abkürzungen: HT: Hormontherapie, mITT: modified Intention-to-Treat</p>								
<p style="text-align: center;">3. <u>Ergebnisse auf Grundlage modifizierter Analysesets (mITT-/mSAF-Population)</u></p> <p>Die demographischen und krankheitsunabhängigen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte der Patientinnen der DAYLIGHT-Studie sind auch in der mITT-Population – analog zur ITT-Population – zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Details siehe Anhang (Astellas Pharma GmbH, 2024a)).</p> <p>Die Ergebnisse der Analysen patientenrelevanter Endpunkte sowie die Ableitung des Zusatznutzens je Kategorie für die Behandlung mit Fezolinetant in der mITT-Population sind in Tabelle 5 aufgeführt. Sie bestätigen die Ergebnisse der ITT-Population, die im Nutzendossier dargestellt sind bzw. zeigen tendenziell noch ausgeprägtere</p>			<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant für 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, liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie DAYLIGHT zu Woche 24 vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Teilpopulation betrachtet, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Ereignisse auf.</p>					

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<p>Effektstärken. Eine vollständige Darstellung aller Auswertungen findet sich außerdem im Anhang zu dieser Stellungnahme (Astellas Pharma GmbH, 2024a). Eine ergänzende Meta-Analyse auf Basis der mITT-/mSAF-Populationen der DAYLIGHT, SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2 Studien bestätigt die positiven Effekte (siehe Tabelle 9 unter Punkt 2).</p> <p>Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit* und Ausmaß des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber der zVT auf Endpunktebene in der mITT- bzw. mSAF-Population (DAYLIGHT)</p> <table border="1" data-bbox="280 933 1196 1364"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Fezolinetant</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Behandlungseffekt</th> <th rowspan="2">Wahrscheinlichkeit* und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Morbidität – Vasomotorische Beschwerden</td> </tr> <tr> <td colspan="8">VMS-Häufigkeit</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Reduktion um 100 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24</td> </tr> <tr> <td>DAYLIG HT</td> <td>195</td> <td>47 (24,1 %)</td> <td>186</td> <td>19 (10,2 %)</td> <td>2,34 [1,43 – 3,83]</td> <td>< 0,001</td> <td rowspan="2">Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit* und Ausmaß des Zusatznutzens	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Morbidität – Vasomotorische Beschwerden								VMS-Häufigkeit								Reduktion um 100 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								DAYLIG HT	195	47 (24,1 %)	186	19 (10,2 %)	2,34 [1,43 – 3,83]	< 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								<p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich zu Studienwoche 24 bei dem Endpunkt Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % und bei dem Endpunkt Schlafstörungen (erhoben mittels PROMIS SD SF 8b) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Sexualfunktion (erhoben mittels FSFI), allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (erhoben mittels PHQ-4) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels MENQOL) zeigt sich zu Studienwoche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Insgesamt ergeben sich somit zu Woche 24 in der Endpunktkategorie der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit* und Ausmaß des Zusatznutzens																																																	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert																																																		
Morbidität – Vasomotorische Beschwerden																																																								
VMS-Häufigkeit																																																								
Reduktion um 100 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24																																																								
DAYLIG HT	195	47 (24,1 %)	186	19 (10,2 %)	2,34 [1,43 – 3,83]	< 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen																																																	
Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24																																																								

DAYLIG HT	195	97 (49,7 %)	186	48 (25,8 %)	1,89 [1,42 – 2,50]	< 0,001	Beleg für einen beträchtlich en Zusatznutze n
Reduktion um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
DAYLIG HT	195	124 (63,6 %)	186	81 (43,5 %)	1,43 [1,18 – 1,74]	< 0,001	
VMS-Schwere							
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
DAYLIG HT	195	90 (46,2 %)	186	43 (23,1 %)	1,96 [1,45 – 2,66]	< 0,001	
Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)							
Klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
DAYLIG HT	195	141 (72,3 %)	186	74 (39,8 %)	1,82 [1,49 – 2,21]	< 0,001	
Morbidität – Schlafstörungen							
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)							
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
DAYLIG HT	195	99 (50,8 %)	185	52 (28,1 %)	1,74 [1,33 – 2,26]	< 0,001	
Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)							
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
DAYLIG HT	195	112 (57,4 %)	185	77 (41,6 %)	1,36 [1,12 – 1,65]	0,002	
Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)							
Klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
DAYLIG HT	195	109 (55,9 %)	186	58 (31,2 %)	1,79 [1,40 – 2,29]	< 0,001	
Weitere Morbidität							
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)							
Verbesserung der Domäne Präsentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
Beleg für einen geringen							

Bei der Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Patientinnen durch die vorliegenden vasomotorischen Symptome ergeben sich jedoch relevante Unsicherheiten. Zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen keine Angaben vor. Die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen beruht zudem ausschließlich darauf, ob die gerade durchgeführte Aktivität fortgesetzt werden konnte oder nicht. Bei dem Endpunkt Schlafstörungen bestehen ebenfalls Unsicherheiten, da unklar bleibt, ob für die Auswertung die bevorzugte Transformierungsmethode verwendet wurde. Grundsätzliche Unsicherheiten ergeben sich auch aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT: Die Zeit seit Beginn der Amenorrhö betrug bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monate, während es im Kontrollarm 56,9 Monate waren. Die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (64,2 bzw. 60,7 Monate), die Dauer der menopausalen Beschwerden ist jedoch länger anhaltend, wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, als wenn die Beschwerden erst postmenopausal beginnen. Es ist daher unklar, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen.

Für 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, wird daher in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten ein geringer Zusatznutzen von Fezolinetant

DAYLIG HT ¹	102	71 (69,6 %)	95	43 (45,3 %)	1,54 [1,19 – 1,99]	0,001	Zusatznutze n	gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt.	
Verbesserung der Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24									
DAYLIG HT ¹	102	65 (63,7 %)	95	41 (43,2 %)	1,48 [1,12 – 1,94]	0,005			
Verbesserung der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24									
DAYLIG HT	195	119 (61,0 %)	184	81 (44,0 %)	1,39 [1,14 – 1,69]	0,001	Beleg für einen beträchtlich en Zusatznutze n		
Lebensqualität									
Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)									
Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24									
DAYLIG HT	195	113 (57,9 %)	184	72 (39,1 %)	1,44 [1,17 – 1,78]	< 0,001			
Verbesserung der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24									
DAYLIG HT	195	136 (69,7 %)	184	89 (48,4 %)	1,45 [1,23 – 1,73]	< 0,001			
Verbesserung der psychosozialen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24									
DAYLIG HT	195	94 (48,2 %)	184	62 (33,7 %)	1,35 [1,08 – 1,69]	0,009			
Verbesserung der physischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24									
DAYLIG HT	195	87 (44,6 %)	184	54 (29,3 %)	1,47 [1,14 – 1,89]	0,003			
Verbesserung der sexuellen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24									
DAYLIG HT	195	72 (36,9 %)	184	47 (25,5 %)	1,33 [1,02 – 1,75]	0,036			

Verträglichkeit							Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse (AE)							
AE bis Woche 24							
DAYLIG HT	195	126 (64,6 %)	186	111 (59,7 %)	1,08 [0,93 – 1,27]	0,343	
Schwerwiegende AE bis Woche 24							
DAYLIG HT	195	7 (3,6 %)	186	6 (3,2 %)	1,11 [0,38 – 3,25]	1,000	
Schwere AE bis Woche 24							
DAYLIG HT	195	2 (1,0 %)	186	3 (1,6 %)	0,64 [0,11 – 3,76]	0,679	
Nicht schwere AE bis Woche 24							
DAYLIG HT	195	125 (64,1 %)	186	111 (59,7 %)	1,07 [0,92 – 1,26]	0,399	
AE, das zum Abbruch der Behandlung führte, bis Woche 24							
DAYLIG HT	195	11 (5,6 %)	186	13 (7,0 %)	0,81 [0,37 – 1,76]	0,675	
<p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt. Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>¹ Domäne nur bei Berufstätigkeit erhoben.</p> <p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); KI: Konfidenzintervall; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; mITT: modified Intention-to-Treat Population; mSAF: modified Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patientinnen im mITT Analysis Set bzw. der mSAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; RR: Relatives Risiko; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p> <p>*Wahrscheinlichkeit basiert auf Vorliegen von konsistenter Evidenz aus den mITT/mSAF-Analysen der DAYLIGHT und der ergänzenden Meta-Analyse auf Basis der DAYLIGHT und SKYLIGHT Studien, sowie der Evidenz im Nutzendossier</p>							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;"><u>3a. Vasomotorische Beschwerden</u></p> <p>In der Morbiditätskategorie Vasomotorische Beschwerden, dem Leitsymptom menopausaler Beschwerden, war in der MITT-Population in DAYLIGHT die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Wochen eine vollständige Reduktion der VMS im Vergleich zu Baseline (Rückgang um 100 %) zu erreichen, unter Fezolinetant mehr als doppelt so hoch wie unter Placebo (RR: 2,34 [95 %-KI: 1,43 – 3,83], p-Wert: < 0,001). Außerdem erhöhte die Behandlung mit Fezolinetant die Wahrscheinlichkeit um 89 %, eine Reduktion um mindestens 75 % gegenüber Placebo zu erreichen (RR: 1,89 [95 %-KI: 1,42 – 2,50], p-Wert: < 0,001). Auch bei der Verringerung der VMS-Häufigkeit um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen profitierten die Patientinnen deutlich von Fezolinetant. Die Wahrscheinlichkeit, mindestens eine Halbierung der VMS-Häufigkeit zu erreichen, war im Fezolinetant-Arm um 43 % höher als im Vergleichsarm (RR: 1,43 [95 %-KI: 1,18 – 1,74], p-Wert: < 0,001). Die Verbesserung trat schon ab dem ersten Tag nach Behandlungsbeginn auf (siehe deskriptiver Verlauf in der Anlage und Hirschberg et al. (Astellas Pharma GmbH, 2024a; Hirschberg et al., 2024)). Bei</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt unter anderem Ergebnisse für die Endpunkte Häufigkeit und Schwere der vasomotorischen Symptome vor. Die Häufigkeit ist dabei operationalisiert als durchschnittliche Anzahl der täglichen moderaten bis schweren Hitzewallungen in einem Zeitraum von 7 Tagen (bzw. 10 Tage für den Baselinewert). Die Schwere wurde als Wochenmittel der gewichteten durchschnittlichen Anzahl an täglichen moderaten bis schweren Hitzewallungen ermittelt. Gemäß Einschlusskriterien traten bei allen Patientinnen der Studie DAYLIGHT durchschnittlich mindestens 7 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag auf. Moderate Hitzewallungen waren dabei definiert als „Hitzegefühl mit Schwitzen, aber Fähigkeit, die Aktivität fortzusetzen“ und schwere Hitzewallungen als „Hitzegefühl mit Schwitzen, das zur Einstellung der Aktivität führt“. Angaben zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen nicht vor.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % (zu Woche 24) gegenüber Baseline herangezogen. Diese Operationalisierung berücksichtigt gleichermaßen Anzahl und Schwere der aufgetretenen</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertung des Endpunkts VMS-Häufigkeit als kontinuierliche Variable auf Basis eines ergänzend dargestellten MMRM-Modells, bestätigt sich der Effekt der Responderanalysen (Unterschied in adjustierter Mittelwertdifferenz Woche 1-24: -2,34 [95 %-KI -3,00; -1,67], $p < 0,001$; Hedges' g: -0,72 [95 %-KI -0,93; -0,51], $p < 0,001$ siehe Anlage (Astellas Pharma GmbH, 2024a)).</p> <p>Fezolinetant ist zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind. Die vorgelegten Analysen zu moderaten bis schweren VMS sind im zugelassenen AWG folglich maßgeblich. Ergänzend wurde eine Analyse der Häufigkeit milder, moderater und schwerer Hitzewallungen durchgeführt. Die Ergebnisse der mITT-Population der DAYLIGHT-Studie bestätigen die erheblichen Vorteile einer Behandlung mit Fezolinetant bei der Reduktion von VMS jeglichen Schweregrads und sind als supportive Evidenz dargestellt (siehe Tabelle 6).</p>	<p>Hitzewallungen, sodass auf eine separate Betrachtung der Schwere der vasomotorischen Symptome verzichtet wird.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Auswertungen zur Häufigkeit und Schwere der vasomotorischen Symptome jeglicher Schwere (mild / moderat / schwer) vorgelegt.</p> <p>Milde vasomotorische Symptome sind nicht von dem zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. In der Studie DAYLIGHT wurden diese als „Hitzgefühl ohne Schwitzen“ definiert. Da bei der Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % unklar bleibt, wie häufig es sich um einen Wegfall der vasomotorischen Symptome oder um eine Abschwächung auf milde vasomotorische Symptome handelt, kann die zusätzliche Auswertung weitere Informationen zu dem Endpunkt liefern. Der Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion jeglicher vasomotorischen Symptome um 100 % gegenüber Baseline wird in der Nutzenbewertung daher ergänzend dargestellt.</p>

Tabelle 6: Ergänzende Responderanalyse (100 %/ 75 %/ 50 % Response-Kriterium) des Endpunkts VMS-Häufigkeit inkl. milder VMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT; mITT-Population)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Reduktion um 100 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24						
DAYLIGHT	195	32 (16,4 %)	186	9 (4,8 %)	3,38 [1,66 – 6,88]	< 0,001
Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24						
DAYLIGHT	195	81 (41,5 %)	186	40 (21,5 %)	1,90 [1,38 – 2,61]	< 0,001
Reduktion um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24						
DAYLIGHT	195	121 (62,1 %)	186	79 (42,5 %)	1,44 [1,18 – 1,76]	< 0,001

Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.
a: p-Wert basiert auf dem RR
Für Details zur Methodik siehe Anlage (Astellas Pharma GmbH, 2024a)
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patientinnen im mITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.
Quelle: (Astellas Pharma GmbH, 2024b)

Weiterhin wurde mit Fezolinetant nach 24 Wochen eine stärkere Verbesserung als unter Placebo beim Schweregrad von moderaten bis schweren VMS verglichen mit Baseline erreicht. Die

Für den Endpunkt moderate und schwere vasomotorische Symptome (Reduktion um 100 %) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant.

Bei der Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Patientinnen durch die vorliegenden vasomotorischen Symptome ergeben sich jedoch relevante Unsicherheiten. Zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen keine Angaben vor. Die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen beruht zudem ausschließlich darauf, ob die gerade durchgeführte Aktivität fortgesetzt werden konnte oder nicht. Grundsätzliche Unsicherheiten ergeben sich auch aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT: Die Zeit seit Beginn der Amenorrhö betrug bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monate, während es im Kontrollarm 56,9 Monate waren. Die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (64,2 bzw. 60,7 Monate), die Dauer der menopausalen Beschwerden ist jedoch länger anhaltend, wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, als wenn die Beschwerden erst postmenopausal beginnen. Es ist daher unklar, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der VMS-Schwere um mindestens 15 % zu erreichen, war unter Fezolinetant gegenüber Placebo um 96 % erhöht (RR: 1,96 [95 %-KI: 1,45 – 2,66], p-Wert: < 0,001). Bei Auswertung des Endpunkts VMS-Schwere als kontinuierliche Variable auf Basis eines ergänzend dargestellten MMRM-Modells bestätigt sich der Effekt der Responderanalysen (Unterschied in adjustierter Mittelwertdifferenz Woche 1-24: -0,37 [95 %-KI -0,53; -0,21], p < 0,001; Hedges' g: -0,47 [95 %-KI -0,67; -0,27], p < 0,001; siehe Anlage (Astellas Pharma GmbH, 2024a)).</p> <p>Ergänzend wurde eine Analyse des Schweregrads unter Einbeziehung milder, moderater und schwerer Hitzewallungen durchgeführt. Die Ergebnisse der mITT-Population der DAYLIGHT-Studie bestätigen die erheblichen Vorteile einer Behandlung mit Fezolinetant und sind als supportive Evidenz dargestellt (siehe Tabelle 7).</p>	

Tabelle 7: Ergänzende Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts VMS-Schwere inkl. milder VMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT; mITT-Population)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24						
DAYLIGHT	195	90 (46,2 %)	186	51 (27,4 %)	1,66 [1,26 – 2,19]	< 0,001

Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.
a: p-Wert basiert auf dem RR
Für Details zur Methodik siehe Anlage (Astellas Pharma GmbH, 2024a)
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patientinnen im mITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.
Quelle: (Astellas Pharma GmbH, 2024b)

Bestätigt werden diese patientenrelevanten Vorteile, welche einem erheblichen Ausmaß entsprechen, auch im PGI-C VMS-Fragebogen (RR: 1,82 [95 %-KI: 1,49 – 2,21], p-Wert: < 0,001).

3b. Schlafstörungen

Bei Schlafstörungen, welche zusammen mit den VMS für die betroffenen Patientinnen äußerst einschränkend und belastend sind, wurde ein klinisch bedeutsamer Vorteil von Fezolinetant gezeigt. Die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline eine

In der Studie DAYLIGHT wurde die Kurzform des Fragebogens PROMIS SD SF 8b zur patientenberichteten Erhebung von Schlafstörungen eingesetzt. PROMIS ist ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht. Die Auswertungen im Dossier

Verbesserung um mindestens 15 % beim Score des PROMIS SD SF 8b zu erreichen, war im Fezolinetant-Arm der mITT-Population in der DAYLIGHT-Studie um 74 % höher als im Placebo-Arm (RR: 1,74 [95 %-KI: 1,33 – 2,26], p-Wert: < 0,001). Die Berechnung der Werte basierte auf konvertierten T-Scores. Details zur Methodik sind in der Anlage aufgeführt (Astellas Pharma GmbH, 2024a).

Für die Patientinnen sehr relevante und klinisch bedeutsame Vorteile durch Fezolinetant im Vergleich zu Placebo zeigten sich weiterhin bei der Untersuchung der Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen im PGI-S SD (RR: 1,36 [95 %-KI: 1,12 – 1,65], p-Wert: 0,002) und im PGI-C SD (RR: 1,79 [95 %-KI: 1,40 – 2,29], p-Wert: < 0,001).

3c. Weitere Morbidität

Die Teilnahme an Alltagsaktivitäten und am Arbeitsleben ist bei Frauen mit menopausalen Beschwerden und VMS häufig stark beeinträchtigt, sodass eine Verbesserung entsprechender Einschränkungen von hoher Relevanz für die Patientinnen ist. Beim WPAI-Fragebogen lag unter Fezolinetant nach 24 Wochen in der mITT-Population in DAYLIGHT eine im Vergleich zu Placebo um 54 % erhöhte Wahrscheinlichkeit vor, eine mindestens 15 %ige Verbesserung verglichen mit Baseline in der Domäne Präsentismus (Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von VMS) zu erreichen (RR: 1,54 [95 %-KI: 1,19 – 1,99], p-Wert: 0,001). In der WPAI-Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität war die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 unter Fezolinetant um 48 % höher als unter Placebo (RR: 1,48 [95 %-KI: 1,12 – 1,94], p-Wert: 0,005), in der WPAI-Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung war sie im Verum-Arm um 39 % erhöht (RR: 1,39 [95 %-KI: 1,14 – 1,69], p-Wert: 0,001).

beruhte entgegen dem im PROMIS-Manual beschriebenen Vorgehen nicht auf transformierten Werten und war daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt post hoc durchgeführte Responderanalysen basierend auf transformierten Werten vorgelegt. Gemäß den PROMIS-Manualen gibt es 2 Methoden für die Transformierung der Rohwerte, wobei die Methode mit Nutzung der „Response Scoring Pattern“ aufgrund akkuraterer Messung und besserem Umgang mit fehlenden Werten bevorzugt werden sollte. Der pharmazeutische Unternehmer macht keine Angabe dazu, welche Transformierungsmethode verwendet wurde.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die post hoc durchgeführte Responderanalyse mit einer Verbesserung des PROMIS SD SF 8b um $\geq 7,14$ Punkte herangezogen, da dieses Responsekriterium genau 15 % der Skalenspannweite (basierend auf transformierten Werten) entspricht.

Für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b, Verbesserung um $\geq 7,14$ Punkte) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant.

Bei dem Endpunkt Schlafstörungen bestehen Unsicherheiten, da unklar bleibt, ob für die Auswertung die bevorzugte Transformierungsmethode verwendet wurde.

Grundsätzliche Unsicherheiten ergeben sich auch aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT: Die Zeit seit Beginn der Amenorrhö betrug bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monate, während es im Kontrollarm 56,9 Monate waren. Die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>3d. Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Aufgrund der oben genannten Symptomatik sind Patientinnen im AWG auch mit Bezug auf ihre Lebensqualität stark beeinträchtigt. Unter Fezolinetant hatten Patientinnen in der mITT-Population in DAYLIGHT nach 24 Wochen bedeutsame Vorteile gegenüber Placebo. Die deutlichen positiven Effekte von Fezolinetant auf das Leitsymptom VMS spiegeln sich auch in einem positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen wider. Die Wahrscheinlichkeit, zu Woche 24 eine Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline im Gesamtscore des MENQOL-Fragebogens zu erreichen, war im Fezolinetant-Arm um 44 % höher als im Placebo-Arm (RR: 1,44 [95 %-KI: 1,17 – 1,78], p-Wert: < 0,001). Für die vasomotorische Domäne betrug dieser Vorteil 45 % (RR: 1,45 [95 %-KI: 1,23 – 1,73], p-Wert: < 0,001). In der psychosozialen MENQOL-Domäne zu Woche 24 war die Chance, gegenüber Baseline eine mindestens 15 %ige Verbesserung zu erreichen unter Fezolinetant um 35 % (RR: 1,35 [95 %-KI: 1,08 – 1,69], p-Wert: 0,009), in der physischen Domäne um 47 % (RR: 1,47 [95 %-KI: 1,14 – 1,89], p-Wert: 0,003) und in der sexuellen Domäne um 33 % (RR: 1,33 [95 %-KI: 1,02 – 1,75], p-Wert: 0,036) gegenüber Placebo erhöht. Bei Auswertung des Endpunkts</p>	<p>(64,2 bzw. 60,7 Monate), die Dauer der menopausalen Beschwerden ist jedoch länger anhaltend, wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, als wenn die Beschwerden erst postmenopausal beginnen. Es ist daher unklar, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Gesamtscore und der MENQOL-Domäne zum Leitsymptom VMS als kontinuierliche Variablen auf Basis eines ergänzend dargestellten MMRM-Modells bestätigt sich der Effekt der Responderanalysen (Gesamtscore: Unterschied in adjustierter Mittelwertdifferenz Woche 1-24: -0,45 [95 %-KI -0,66; -0,24], $p < 0,001$; Hedges' g: -0,47 [95 %-KI -0,67; -0,27], $p < 0,001$; VMS-Domäne: Unterschied in adjustierter Mittelwertdifferenz Woche 1-24: -0,99 [95 %-KI -1,37; -0,62], $p < 0,001$; Hedges' g: -0,47 [95 %-KI -0,67; -0,27], $p < 0,001$; siehe Anlage (Astellas Pharma GmbH, 2024a)).</p> <p style="text-align: center;"><u>3e. Verträglichkeit</u></p> <p>In der mITT-Population der DAYLIGHT zeigte sich durchweg eine sehr gute Verträglichkeit auf Placebo-Niveau ohne signifikante Unterschiede bei schweren und schwerwiegenden AE sowie bei Therapieabbrüchen aufgrund von AE. Bei der Betrachtung der Gesamtraten an AE zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen bis Woche 24 (RR: 1,08 [95 %-KI: 0,93–1,27], p: 0,343) kein statistisch signifikanter Unterschied, gleiches gilt für schwerwiegende AE (RR: 1,11 [95 %-KI: 0,38–3,25], p: 1,000) und</p>	<p>Der Anteil der Patientinnen mit Studienabbruch war im Kontrollarm mit 17 % höher als im Interventionsarm (8 %).</p> <p>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schwere AE (RR: 0,64 [95 %-KI: 0,11–3,76], p: 0,679). Therapieabbrüche aufgrund von AE traten nur in sehr wenigen Fällen auf. Bis Woche 24 zeigten sich bei 11/195 Patientinnen (5,6 %) im Fezolinetant-Arm und bei 13/186 Patientinnen (7,0 %) im Placebo-Arm AE, die zum Abbruch der Behandlung führten. Auch hier lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (RR: 0,81 [95 %-KI: 0,37–1,76], p: 0,675). Es trat kein AE auf, das zum Tod führte.</p> <p>Bei der Betrachtung von AE nach SOC / PT trat lediglich bei einem PT ein signifikantes Signal auf (siehe Anlage (Astellas Pharma GmbH, 2024a)). Fatigue wurde bis Woche 24 bei 10/195 Patientinnen (5,1 %) im Fezolinetant-Arm und 1/186 Patientinnen (0,5 %) im Placebo-Arm dokumentiert. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (24 Wochen: RR: 9,54 [95 %-KI: 1,23–73,785], p-Wert: 0,011). In weiteren klinischen Studien zu Fezolinetant, inkl. SKYLIGHT-1, -2 und der Langzeitverträglichkeitsstudie SKYLIGHT-4, trat im PT Fatigue kein statistisch signifikanter Unterschied auf (Astellas Pharma GmbH, 2024c). Ebenso zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in diesem PT in den Meta-Analysen nach 12 Wochen in den ITT- oder mITT-Populationen (Astellas Pharma GmbH, 2024c, 2024e, 2024f, 2024g). Weder in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MENQOL) noch im globale Gesundheitszustand (EQ 5D 5L VAS) ist ein</p>	<p>Für den Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC, SUEs) traten im Studienverlauf keine Ereignisse auf.</p> <p>Für den Endpunkt leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

negativer Effekt durch die Fatigue erkennbar siehe Anlage (Astellas Pharma GmbH, 2024a).

Folglich und aufgrund der sehr geringen Fallzahlen aufgetretener Fatigue wird nicht von einem kausalen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Fezolinetant und dem Auftreten von Fatigue ausgegangen.

4. Fazit

Im Indikationsgebiet besteht ein hoher medizinischer Bedarf, da die Patientinnen sowohl durch die Symptomatik der VMS selbst als auch durch die damit einhergehende Beeinträchtigung der Lebensqualität stark belastet sind. Dies gilt insbesondere für Teilpopulation a), da für Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen, bislang keine wirksamen Behandlungsoptionen zur Verfügung standen. Mit Fezolinetant ist erstmalig eine nicht-hormonelle, hochwirksame und sichere Behandlung von VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, möglich.

Bei den im Rahmen des Dossiers sowie in der Stellungnahme vorgelegten Studien handelt es sich um eine der umfangreichsten Evidenzgrundlagen, die jemals für ein Medikament in diesem AWG entwickelt wurden. Die darauf basierenden Auswertungen zeigen konsistent positive Effekte über eine Vielzahl der erhobenen Endpunkte im Bereich Morbidität und Lebensqualität, mit einem sehr guten Sicherheitsprofil. Die positiven Effekte werden auch durch die Aktualisierung der Meta-Analyse nach 12 Wochen unter Berücksichtigung der MITT/mSAF-Populationen der DAYLIGHT, SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2 Studien bestätigt. Auf Basis der im Dossier dargestellten Meta-Analysen mit statistisch signifikanten Effekten aus vier RCT wurde **ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Teilpopulation a) abgeleitet, der sich in der vom

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant für 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, liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie DAYLIGHT zu Woche 24 vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Teilpopulation betrachtet, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Ereignisse auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich zu Studienwoche 24 bei dem Endpunkt Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % und bei dem Endpunkt Schlafstörungen (erhoben mittels PROMIS SD SF 8b) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Sexualfunktion (erhoben mittels FSFI), allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (erhoben mittels PHQ-4) und

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG angeforderten Analyse der mITT/mSAF-Population mit tendenziell noch ausgeprägteren Effektstärken bestätigt (siehe Tabelle 8).</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgelegten Evidenzbasis sowie der Robustheit des Zusatznutzenausmaßes über die verschiedenen Analysepopulationen hinweg ergibt sich in der Gesamtschau – auch für die mITT/mSAF-Population der DAYLIGHT Studie – eine Aussagesicherheit eines Beleges für einen erheblichen Zusatznutzen der Therapie mit Fezolinetant für Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko Abwägung dagegen entschieden haben.</p>	<p>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels MENQOL) zeigt sich zu Studienwoche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Insgesamt ergeben sich somit zu Woche 24 in der Endpunktkategorie der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei der Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Patientinnen durch die vorliegenden vasomotorischen Symptome ergeben sich jedoch relevante Unsicherheiten. Zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen keine Angaben vor. Die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen beruht zudem ausschließlich darauf, ob die gerade durchgeführte Aktivität</p>

Tabelle 8: Gegenüberstellung der abgeleiteten Zusatznutzenausmaße in den Analysen der DAYLIGHT mITT-/mSAF-Population (Stellungnahme), einer ergänzenden Meta-Analyse (mITT/mSAF) nach 12 Wochen aus den DAYLIGHT- und SKYLIGHT-Studien (Stellungnahme) und der Meta-Analyse (ITT/SAF) nach 12 Wochen aus den DAYLIGHT- und SKYLIGHT-Studien (Nutzendossier)

Endpunkt / Instrument	DAYLIGHT (mITT/mSAF) (Stellungnahme)		MA-12W (mITT/mSAF) (Stellungnahme, ergänzend ⁹)		MA-12W (ITT/SAF) (Nutzendossier)	
	ZN-Ausmaß je Endpunkt	ZN-Ausmaß der Kategorie	ZN-Ausmaß je Endpunkt	ZN-Ausmaß der Kategorie	ZN-Ausmaß je Endpunkt	ZN-Ausmaß der Kategorie
Mortalität - Gesamtüberleben						
n.a.						
Morbidität – vasomotorische Beschwerden						
VMS-Häufigkeit / VMS-Diary	erheblich	erheblicher ZN	erheblich	erheblicher ZN	erheblich	erheblicher ZN
VMS-Schwere / VMS-Diary	erheblich		erheblich		erheblich	
PGI-C VMS*	erheblich		erheblich		erheblich	
Morbidität – Schlafstörungen						
PROMIS SD SF 8b +	beträchtlich	beträchtlicher ZN	gering	beträchtlicher ZN	gering	beträchtlicher ZN
PGI-S SD	gering		gering		gering	

fortgesetzt werden konnte oder nicht. Bei dem Endpunkt Schlafstörungen bestehen ebenfalls Unsicherheiten, da unklar bleibt, ob für die Auswertung die bevorzugte Transformierungsmethode verwendet wurde. Grundsätzliche Unsicherheiten ergeben sich auch aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT: Die Zeit seit Beginn der Amenorrhö betrug bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monate, während es im Kontrollarm 56,9 Monate waren. Die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (64,2 bzw. 60,7 Monate), die Dauer der menopausalen Beschwerden ist jedoch länger anhaltend, wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, als wenn die Beschwerden erst postmenopausal beginnen. Es ist daher unklar, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen.

Für 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, wird daher in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten ein geringer Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt.

PGI-C SD*	beträchtlich		beträchtlich		beträchtlich	
Weitere Morbidität						
WPAI Absentismus	-	geringer ZN	-	geringer ZN	-	geringer ZN
WPAI Präsentismus	gering		gering #		gering #	
WPAI Arbeitsproduktivität	gering		gering #		-	
WPAI Aktivitätsbeeinträchtigung	gering		gering #		-	
EQ 5D 5L VAS	ZN nicht belegt		ZN nicht belegt		ZN nicht belegt	
PHQ-4	ZN nicht belegt		ZN nicht belegt		ZN nicht belegt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
MENQOL Gesamtscore	beträchtlich	beträchtlicher ZN	beträchtlich	beträchtlicher ZN	gering	beträchtlicher ZN
MENQOL VMS-Domäne	beträchtlich		beträchtlich		beträchtlich	
MENQOL Psychosoziale Domäne	gering		-		-	

MENQOL Psychische Domäne	beträchtlich		beträchtlich		gering	
MENQOL Sexuelle Domäne	gering		gering		gering	
FSFI	ZN nicht belegt		ZN nicht belegt		ZN nicht belegt	
Verträglichkeit						
Standard-erhebung en zu AE	ZN nicht belegt					
<p>AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); EQ 5D 5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Visual Analogue Scale; FSFI: Female Sexual Function Index; MA 12W: Meta-Analyse nach 12 Wochen; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; mITT: modified Intention-to-Treat Population; mSAF: modified Safety Analysis Set; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PHQ-4: Patient Health Questionnaire-4; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment; ZN: Zusatznutzen.</p> <p>*PGI-C: Bei der Auswertung in der mITT-Population werden Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite als Non-Responder betrachtet (Astellas Pharma GmbH, 2024a).</p> <p>*PROMIS SD SF 8b: Bei der Auswertung in der mITT-Population wurde eine Transformation der Rohwerte vorgenommen (Astellas Pharma GmbH, 2024a).</p> <p>#geringer Zusatznutzen in WPAI-Domäne Präsentismus in DAYLIGHT-ITT</p> <p>§siehe Tabelle 9 für Effektmaße</p>						
<p>Tabelle 8 zeigt klar, dass die positiven Effekte, die in der Meta-Analyse nach 12 Wochen in der ITT/SAF-Population gezeigt wurden, sich in der mITT/mSAF-Population bestätigen. Insbesondere bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei Einschränkungen im Arbeitsleben und Alltagsaktivitäten zeigen sich in den Analysen der</p>						

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mITT-Population in DAYLIGHT sogar tendenziell höhere Effektmaße als in der ITT-Population.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im Gegensatz zur Nutzenbewertung des IQWiG ist die Evidenz auf Basis der neu eingereichten Analysen zu bewerten und für Fezolinetant in Teilpopulation a) des AWG ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	
S. I.24 Z. 1-13	<p>2) Die Wirksamkeit von Fezolinetant zeigt sich bereits nach 12 Wochen robust und nachhaltig.</p> <p><u>Position des IQWiG</u></p> <p>In der Nutzenbewertung kritisiert das IQWiG, dass die Placebo-kontrollierte Behandlungsphase der SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2-Studien nur 12 Wochen umfasste und diese daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien.</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben sich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. und die Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. dahingehend geäußert, dass Studien über 12 – 24 Wochen für eine Nutzenbewertung ausreichend seien, da die menopausalen Beschwerden keinen chronischen Krankheitszustand darstellen würden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat sich hingegen kritisch</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position der Astellas Pharma GmbH</u></p> <p>Die in der mITT-Population der Studie DAYLIGHT gezeigten positiven Effekte waren bereits nach 12 Wochen vorhanden, blieben nachhaltig und konsistent, ohne Anzeichen eines Gewöhnungseffekts. Die Verbesserung bei der Häufigkeit und Schwere der VMS tritt jeweils bereits ab dem ersten bzw. zweiten Tag nach Einnahme auf und bleibt nach Woche 12 konsistent (siehe Daten zum deskriptiven Verlauf im Anhang (Astellas Pharma GmbH, 2024a) und (Hirschberg et al., 2024)). Eine ergänzende Meta-Analyse der mITT-/mSAF-Populationen der DAYLIGHT-SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2 Studien nach 12 Wochen bestätigt die positiven Effekte der Behandlung mit Fezolinetant (Astellas Pharma GmbH, 2024e, 2024f, 2024g).</p> <p>Bei Berücksichtigung der gesamten Evidenzbasis der in der Stellungnahme dargestellten Daten nach 24 Wochen und ergänzenden Daten nach 12 Wochen, zusammen mit den Analysen im Dossier zeigen sich durch die Behandlung mit Fezolinetant konsistent positive und nachhaltige Effekte.</p> <p>Tabelle 9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber der zVT auf Endpunktebene in der mITT- bzw.</p>	<p>bezüglich der Dauer (12 – 24 Wochen) der Studien geäußert; für die Beurteilung einer langfristigen Wirksamkeit sei mindestens ein Zeitraum von einem Jahr erforderlich.</p> <p>Der G-BA geht davon aus, dass Fezolinetant für die Dauer der vasomotorischen Symptome eingenommen wird, gemäß Fachinformation liegen keine Einschränkungen in Bezug auf die Behandlungsdauer vor. Studien zeigen, dass häufige Hitzewallungen (an mehr als 6 Tagen in den letzten 2 Wochen) sowie moderate bis schwere Hitzewallungen durchschnittlich über einen Zeitraum von 7,4 Jahren auftreten und etwa 4,5 Jahre ab der letzten Regelblutung andauern. Unter Berücksichtigung der Dauer der bestehenden Symptomatik in der vorliegenden Indikation wird eine vergleichende Studiendauer von 12 Wochen als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die vorgelegten Daten der Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 werden daher für Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

mSAF-Population (Meta-Analyse aus DAYLIGHT, SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 nach 12 Wochen)							
Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	
Morbidität – Vasomotorische Beschwerden							Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
VMS-Häufigkeit							
Reduktion um 100 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	78 (18,4 %)	426	30 (7,0 %)	2,51 [1,69 – 3,72]	< 0,001	
Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	199 (47,0 %)	426	101 (23,7 %)	1,89 [1,55 – 2,30]	< 0,001	
Reduktion um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	282 (66,7 %)	426	171 (40,1 %)	1,60 [1,40 – 1,83]	< 0,001	
VMS-Schwere							
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	190 (44,9 %)	426	106 (24,9 %)	1,75 [1,44 – 2,13]	< 0,001	
Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)							
Klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	293 (69,3 %)	426	169 (39,7 %)	1,74 [1,53 – 1,99]	< 0,001	
Morbidität – Schlafstörungen							Beleg für einen
Schlafstörungen (PROMIS SRI SF 8a)							
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							einen

Meta-Analyse ¹	228	87 (38,2 %)	239	65 (27,2 %)	1,33 [1,02 – 1,72]	0,033	beträchtliche n Zusatznutzen
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)							
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	174 (41,1 %)	424	125 (29,5 %)	1,39 [1,16 – 1,66]	< 0,001	
Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)							
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	247 (58,4 %)	424	177 (41,7 %)	1,37 [1,21 – 1,55]	< 0,001	
Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)							
Klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	222 (52,5 %)	426	139 (32,6 %)	1,61 [1,36 – 1,90]	< 0,001	
Weitere Morbidität							
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)							
Verbesserung der Domäne Präsentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	213	139 (65,3 %)	198	106 (53,5 %)	1,21 [1,03 – 1,42]	0,020	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Verbesserung der Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	213	136 (63,8 %)	198	101 (51,0 %)	1,25 [1,06 – 1,48]	0,009	
Verbesserung der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	250 (59,1 %)	422	203 (48,1 %)	1,19 [1,05 – 1,34]	0,007	
Lebensqualität							
Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)							

Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Meta-Analyse	423	246 (58,2 %)	422	161 (38,2 %)	1,43 [1,24 – 1,64]	< 0,001	
Verbesserung der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	292 (69,0 %)	422	189 (44,8 %)	1,50 [1,33 – 1,70]	< 0,001	
Verbesserung der physischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	191 (45,2 %)	422	133 (31,5%)	1,43 [1,20 – 1,70]	< 0,001	
Verbesserung der sexuellen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	423	145 (34,3 %)	422	114 (27,0 %)	1,27 [1,05 – 1,53]	0,012	
Verträglichkeit							Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse (AE)							
AE bis Woche 12							
Meta-Analyse	422	196 (46,4 %)	426	192 (45,1 %)	1,03 [0,89 – 1,19]	0,696	
Schwerwiegende AE bis Woche 12							
Meta-Analyse	422	9 (2,1 %)	426	5 (1,2 %)	1,51 [0,56 – 4,09]	0,414	
Schwere AE bis Woche 12							
Meta-Analyse	422	3 (0,7 %)	426	7 (1,6 %)	0,55 [0,17 – 1,76]	0,314	
Nicht schwere AE bis Woche 12							
Meta-Analyse	422	195 (46,2 %)	426	190 (44,6 %)	1,03 [0,89 – 1,20]	0,655	
AE, das zum Abbruch der Behandlung führte, bis Woche 12							

	Meta-Analyse	422	12 (2,8 %)	426	21 (4,9 %)	0,62 [0,31 – 1,25]	0,183	
<p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>¹ Meta-Analyse basierend auf SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2.</p> <p>PGI-C: Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); KI: Konfidenzintervall; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; mITT: modified Intention-to-Treat Population; mSAF: modified Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patientinnen im mITT Analysis Set bzw. der mSAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; RR: Relatives Risiko; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p> <p>Quelle: (Astellas Pharma GmbH, 2024e, 2024f, 2024g)</p>								
<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Gegensatz zur Nutzenbewertung des IQWiG ist die Evidenz auf Basis der neu eingereichten Analysen zu bewerten und für Fezolinetant in Teilpopulation a) des AWG ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten.</p>								
S. I.23 Z. 27-38	<p>3) Die Studie SKYLIGHT-4 liefert relevante supportive Evidenz zur Verträglichkeit von Fezolinetant.</p> <p><u>Position des IQWiG</u></p> <p>Die Verträglichkeitsstudie SKYLIGHT-4 ist laut IQWiG zusätzlich zur Unsicherheit bei der eingeschlossenen Population bzgl. des Nichtinfragekommens einer HT auch deshalb nicht für die</p>							
<p>Bei der Studie SKYLIGHT 4 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in die menopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit vasomotorischen Symptomen (mit der Menopause assoziiert), unabhängig von ihrem Schweregrad, eingeschlossen wurden. Da das zugelassene Anwendungsgebiet</p>								

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegende Fragestellung geeignet, da Patientinnen eingeschlossen wurden, die „eine Behandlung zur Linderung von VMS in Zusammenhang mit der Menopause anstreben“. Dies sei keine adäquate Operationalisierung von moderaten bis schweren VMS, sodass nicht gesichert ist, dass ein ausreichender Anteil der Studienpopulation dem AWG entspricht.</p> <p>Anmerkung: <u>Position der Astellas Pharma GmbH</u></p> <p>Da die Häufigkeit und Schwere der VMS in der Studie SKYLIGHT-4 nicht erhoben wurden, kann der Anteil von Patientinnen mit moderaten bis schweren Hitzewallungen nicht quantifiziert und diese Teilpopulation nicht selektiert werden. Dennoch stellen die im Nutzendossier dargestellten Daten zur SKYLIGHT-4 Studie relevante supportive Evidenz insbesondere zur Verträglichkeit von Fezolinetant bei der Behandlung bis 52 Wochen dar. Die EMA zog die SKYLIGHT-4 Studie entsprechend zur zusätzlichen Bewertung der Verträglichkeit von Fezolinetant heran (European Medicines Agency, 2023). Auch nach 52 Wochen Behandlungsdauer wurden keine Unterschiede in den Gesamtraten der Verträglichkeitsendpunkte festgestellt und das Sicherheitsprofil von Fezolinetant lag auf Placebo-Niveau. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Befunden aus den modifizierten</p>	<p>von Fezolinetant auf moderate bis schwere vasomotorische Symptome beschränkt ist und weder für die Gesamtpopulation noch für die im Dossier dargestellte Teilpopulation (Patientinnen, die für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommen) der Studie SKYLIGHT 4 Angaben zur Häufigkeit und / oder zum Schweregrad der vasomotorischen Symptome vorliegen, wird die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Safety-Analysesets nach 24 Wochen (DAYLIGHT) sowie nach 12 Wochen (Meta-Analyse) (Astellas Pharma GmbH, 2024a, 2024g).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Daten aus der SKYLIGHT-4 Studie stellen relevante supportive Evidenz zur guten Langzeitverträglichkeit von Fezolinetant dar. Die Stärke des umfangreichen Gesamtpakets der Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fezolinetant im vorliegenden AWG wird dadurch weiter gestützt.</p>	
S. I.25 Z. 12- 20	<p>4) Die verwendeten Fragebögen für Patientenberichtete Endpunkte liegen vor.</p> <p><u>Position des IQWiG</u></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass die eingesetzten Fragebögen bzw. Versionen nicht mit Einreichung des Dossiers vorgelegt wurden.</p> <p>Anmerkung:</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position der Astellas Pharma GmbH</u></p> <p>Für die Erhebung der Patientenberichteten Endpunkte wurden zum Teil urheberrechtlich geschützte Fragebögen verwendet, für deren Details im ursprünglich eingereichten Nutzendossier auf entsprechende Literatur verwiesen wurde. Beispiele der konkreten in den vorliegenden Studien verwendeten Fragebögen in deutscher Sprache sind dem Anhang dieser Stellungnahme zu entnehmen (Astellas Pharma GmbH, 2024d). Es handelt sich bei allen PRO-Instrumenten um etablierte Fragebögen, die in der jeweils relevanten Fassung in den vorliegenden Studien eingesetzt wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die verwendeten PRO-Instrumente für die Erfassung von Morbiditäts- und gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsdaten liegen vor und wurden in den angegebenen Versionen auch in den Studien eingesetzt. Eine Bewertung der Patientenberichteten Endpunkte hat demnach zu erfolgen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). (2023). Statistical Analysis Plan: 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. Daylight. Version 2.0.
2. Astellas Pharma GmbH. (2024a). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Analysen zur Stellungnahme.
3. Astellas Pharma GmbH. (2024b). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Anhang zur Stellungnahme – Statistische Outputs.
4. Astellas Pharma GmbH. (2024c). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4 A Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind.
5. Astellas Pharma GmbH. (2024d). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: PRO-Fragebögen.
6. Astellas Pharma GmbH. (2024e). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Statistische Outputs – SKYLIGHT-1 MITT.
7. Astellas Pharma GmbH. (2024f). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Statistische Outputs – SKYLIGHT-2 MITT.
8. Astellas Pharma GmbH. (2024g). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a V: Statistische Outputs – Meta-Analyse nach 12 Wochen; MITT (DAYLIGHT, SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2).
9. European Medicines Agency. (2023). Assessment report Veoza International non-proprietary name: Fezolinetant.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2020). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-090.
11. Hirschberg, A. L., Bouchard, C., Cano, A., Schaudig, K., Martin, s. K., Miyazaki, K., Wu, X., & Wang, X. (2024). Early response with fezolinetant treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause in women considered unsuitable for hormone therapy: phase 3b DAYLIGHT study.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2024). Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1/ 2	Brustkrebsgen 1/ 2 (Breast Cancer 1/ 2)
bzgl.	bezüglich
KI	Konfidenzintervall
d. h.	Das heißt
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-5L VAS	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale
FSFI	Female Sexual Function Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
HT	Hormontherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
kg/ m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
MENQOL	Menopause-specific Quality of Life Questionnaire
mITT-Population	Modifizierte Intention-to-Treat Population
mSAF	Modifiziertes Safety Analysis Set
N	Anzahl der Patientinnen
n	Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe/ Anzahl der Patientinnen, von denen Werte vorlagen
p	p-Wert
PGI	Patient Global Impression
PGI-C SD	Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance
PGI-C VMS	Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms
PGI-S SD	Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance
PHQ-4	Patient Health Questionnaire-4
PRO	Patienten berichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PROMIS	Patient-reported Measurement Information System
PROMIS SD SF 8b	Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b
PT	Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms)

RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Study)
RR	Relatives Risiko
SAE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
SAF	Safety Analysis Set
SD	Sleep Disturbance
SAP	Statistischer Analyseplan
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
VMS	Vasomotorische Symptome
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
z. B.	Zum Beispiel
ZN	Zusatznutzen

5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	23. Mai 2024
Stellungnahme zu	Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause), Nr. 1773, A24-15, Version 1.0, Stand: 25.04.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Als „Menopause“ wird die letzte Regelblutung bezeichnet, nach der mindestens zwölf Monate keine weitere Blutung mehr erfolgt. Die „Perimenopause“ ist eine Übergangsphase vor und nach der Menopause, die durch einen fluktuierenden und allmählich abfallenden Östrogenspiegel charakterisiert ist. Die Abnahme der ovariellen Hormonproduktion in der Peri- und Postmenopause kann zu vasomotorischen, urogenitalen und psychischen Symptomen führen. Vasomotorische Symptome (VMS) beinhalten Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche. Laut FDA (Food and Drug Administration) gelten VMS als „moderat“, wenn sie mit Schwitzen verbunden sind, und als „schwer“, wenn sie zu einer Unterbrechung der Tätigkeit führen. Die Ausprägung und der Leidensdruck variieren je nach genetischem Hintergrund, Gesundheitszustand und Lebensstilfaktoren.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Fezolinetant ist zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind. Die Thermoregulation im Hypothalamus wird durch das Hormon Östrogen und das Neuropeptid Neurokinin B (NKB) beeinflusst. Fezolinetant hemmt selektiv die Aktivierung des Neurokinin-3(NK3)-Rezeptors durch NKB. Hierdurch soll einem Ungleichgewicht zwischen Östrogen und NKB entgegengewirkt und vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche gelindert werden.</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14	<p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Fezolinetant wird bewertet bei Frauen mit VMS. Die genauen Fragestellungen der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fezolinetant</p> <table border="1" data-bbox="331 711 1200 1182"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 711 454 778">Fragestellung</th> <th data-bbox="454 711 813 778">Indikation</th> <th data-bbox="813 711 1200 778">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 778 454 842"></td> <td data-bbox="454 778 813 842">Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen</td> <td data-bbox="813 778 1200 842"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 842 454 1015">1</td> <td data-bbox="454 842 813 1015">Frauen, für die eine Hormontherapie in Frage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben^b</td> <td data-bbox="813 842 1200 1015">Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Östrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Östrogen])^c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1015 454 1182">2</td> <td data-bbox="454 1015 813 1182">Frauen, für die eine Hormontherapie nicht in Frage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben^b</td> <td data-bbox="813 1015 1200 1182">beobachtendes Abwarten</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1182 1200 1361"> a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). 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 ZVT 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. </p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a		Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen		1	Frauen, 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 [Östrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Östrogen]) ^c	2	Frauen, 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	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a												
	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen													
1	Frauen, 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 [Östrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Östrogen]) ^c												
2	Frauen, 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												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ stimmt der durch den G-BA festgelegten ZVT zu. Die S3-Leitlinie zur Peri- und Postmenopause (1) empfiehlt zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eine Hormonersatztherapie (HRT). Die Hauptkomponente der HRT ist Östrogen. Bei nicht-hysterektomierten Frauen ist eine Kombination mit einem Gestagen erforderlich, um eine Endometriumhyperplasie bzw. ein Endometriumkarzinom zu vermeiden.</p> <p>Als weitere pharmakologische Intervention ist in Deutschland nur das Phytotherapeutikum <i>Cimicifuga racemosa</i> zugelassen. Laut S3-Leitlinie besteht ein möglicher Nutzen. Da die Risiken als gering eingeschätzt werden, spricht die Leitlinie eine „kann“-Empfehlung aus. Ein nachgewiesener Nutzen besteht außerdem für beobachtendes Abwarten bzw. Placebo und die kognitive Verhaltenstherapie.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.17–I.21, S. I.32–I.36</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 84–112</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Das IQWiG und der pharmazeutische Unternehmer (pU) stimmen überein, dass für Fragestellung 1 keine Studiendaten verfügbar sind. Zu Fragestellung 2 legt der pU die Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 vor. Die Ergebnisse der Studie DAYLIGHT wurden bislang nicht publiziert.</p> <p>Studiendesign</p> <p>Die vorgelegten Studien verglichen doppelblind Fezolinetant gegen Placebo. Eine zusätzliche medikamentöse Therapie der VMS durfte nicht erfolgen, auch nicht mit rezeptfreien Arzneimitteln oder</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pflanzlichen Stoffen. Frauen konnten teilnehmen, wenn sie gesichert in der Postmenopause waren (definiert als Amenorrhoe \geq 12 Monate oder Amenorrhoe für \geq 6 Monate mit FSH >40 IU/L [FSH: Follikel-stimulierendes Hormon] oder nach bilateraler Ovariectomie). In die Studie SKYLIGHT 4 konnten Frauen unabhängig von dem Schweregrad der VMS eingeschlossen werden. In den übrigen Studien mussten bei Studienbeginn durchschnittlich \geq 7 moderate bis schwere VMS pro Tag auftreten.</p> <p>Im SKYLIGHT-Studienprogramm erfolgte die Randomisierung 1:1:1 zu Fezolinetant 30 mg, Fezolinetant 45 mg oder Placebo. Die Schwesternstudien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 untersuchten als co-primäre Endpunkte die Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads der VMS bis Woche 12. Anschließend erfolgte eine Verlängerungsphase bis Woche 52, in der keine Placebokontrolle erfolgte. Die Studie SKYLIGHT 4 prüfte primär die Sicherheit von Fezolinetant über eine Dauer von einem Jahr, insbesondere das Auftreten von Endometriumhyperplasien und -karzinomen. Im SKYLIGHT-Studienprogramm wurde beim Screening eine umfassende gynäkologische Untersuchung durchgeführt, die eine TVU (transvaginaler Ultraschall) sowie eine Endometriumbiopsie umfasste. Außerdem mussten ein unauffälliger PAP-TEST und eine unauffällige Mammographie aus den letzten neun Monaten vorliegen. Frauen mit einem Malignom in der Anamnese waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren erhöhte Leberwerte, eine eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR \leq 59 ml/min pro 1,73 m²) oder ein unzureichend eingestellter Blutdruck (\geq 130/80 mm Hg).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie DAYLIGHT wurde Fezolinetant nur in der Dosierung von 45 mg gegen Placebo verglichen und als primärer Endpunkt die Häufigkeit der VMS untersucht. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte 24 Wochen. Im Unterschied zum SKYLIGHT-Studienprogramm war die Teilnahme auf Frauen beschränkt, für die eine HRT nicht in Frage kam, weil Kontraindikationen bzw. Risikofaktoren vorlagen, eine frühere HRT abgebrochen worden war oder die HRT nach ärztlicher Aufklärung durch die Patientin abgelehnt wurde. Eine Studienteilnahme war nicht möglich, wenn in den letzten fünf Jahren vor Studienbeginn ein Malignom aufgetreten war. Im Vergleich zum SKYLIGHT-Studienprogramm wurden geringere Anforderungen an den Ausschluss gynäkologischer Erkrankungen gestellt, insbesondere wurde beim Screening keine Endometriumbiopsie durchgeführt. In der Studie DAYLIGHT wurde lediglich eine Endometriumhyperplasie mittels TVU ausgeschlossen.</p> <p>Berücksichtigte Teilpopulationen</p> <p>Der pU zieht die gesamte Studienpopulation von DAYLIGHT für die Nutzenbewertung heran. Von den SKYLIGHT-Studien werden durch den pU nur diejenigen Teilnehmerinnen berücksichtigt, die erstens Fezolinetant in der zulassungskonformen Dosierung von 45 mg erhielten und zweitens entsprechend den Kriterien der DAYLIGHT-Studie nicht für eine HRT in Frage kamen. Bei den SKYLIGHT-Studien fließen in die Nutzenbewertung die Daten von 82 % bis 89 % der zu Fezolinetant 45 mg oder Placebo randomisierten Teilnehmerinnen ein.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientencharakteristika</p> <p>Die Studienteilnehmerinnen waren durchschnittlich 55 Jahre alt und litten im Median seit vier bis fünf Jahren an VMS. Bei Studienbeginn traten durchschnittlich elf moderate bis schwere VMS pro Tag auf. Nahezu alle Frauen stammten aus Europa oder Nordamerika.</p> <p>In der Studie DAYLIGHT kam eine HRT für die meisten Frauen aufgrund ihrer persönlichen Entscheidung oder aufgrund von Risikofaktoren nicht in Frage (jeweils 37 %). 15 % der Teilnehmerinnen hatten in der Vergangenheit eine HRT abgebrochen und bei 11 % lag eine Kontraindikation vor. Genaue Angaben zu den jeweils vorliegenden Kontraindikationen fehlen. Außerdem ist unklar, bei wie vielen Frauen mehrere Gründe gegen eine HRT sprachen. Der pU gibt für die SKYLIGHT-Studien nicht an, wie groß der Anteil von Frauen war, für die eine Kontraindikation oder Risikofaktoren vorlagen oder die eine frühere HRT abgebrochen hatten.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.21–I.24</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 112–113</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Die vorliegenden Studien sind aufgrund ihrer Studiendauer unzureichend für die Nutzenbewertung geeignet. Die Effektivität von Fezolinetant wurde über zwölf Wochen (SKYLIGHT 1 und 2) bzw. 24 Wochen (DAYLIGHT) geprüft. Wie der pU selbst schreibt, dauern menopausale Beschwerden im Mittel 7,4 Jahre an. Um die langfristige Wirksamkeit zu beurteilen, ist nach Einschätzung der AkdÄ eine Studiendauer von mindestens einem Jahr erforderlich.</p>	<p><i>Berücksichtigung der Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2</i></p> <p>Die Operationalisierung des Nichtinfragekommens einer Hormonersatztherapie wird für die Kriterien Vorliegen einer Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie als adäquat angesehen. Das Kriterium Risikofaktor wird jedoch nicht als</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Einschätzung der AkdÄ lehnen die meisten Frauen mit Risikofaktoren eine HRT ab, wenn sie über ihr erhöhtes Risiko für Komplikationen aufgeklärt werden. Eine Hyperlipidämie stellt laut Fachinformation keinen Risikofaktor für die HRT dar (2). Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmerinnen die Hyperlipidämie der einzige Risikofaktor war. Die weitere Operationalisierung der Risikofaktoren durch den pU stimmt mit der Fachinformation überein (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus) (2). Aus Sicht der AkdÄ ist davon auszugehen, dass Frauen mit Risikofaktoren überwiegend dem Anwendungsgebiet von Fragestellung 2 entsprechen.</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien führten zu einer hohen Selektion. Beim Screening wurden mehr als 40 % (Studie DAYLIGHT) bzw. mehr als 60 % (SKYLIGHT-Studienprogramm) der Frauen ausgeschlossen. Beispielsweise liegen keine Daten zu Frauen mit Endometriumhyperplasie vor. Außerdem sind Frauen mit Kontraindikationen für eine HRT deutlich unterrepräsentiert. In der Studie DAYLIGHT lag ihr Anteil bei 11 %, in den SKYLIGHT-Studien vermutlich noch niedriger. Der pU macht keine Angaben dazu, bei wie vielen Teilnehmerinnen ein östrogenabhängiger Tumor in der Vorgeschichte bestand. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien können es allenfalls Einzelfälle sein: Frauen mit Malignomen in der Anamnese waren vom SKYLIGHT-Studienprogramm grundsätzlich ausgeschlossen, in der Studie DAYLIGHT war eine Teilnahme nur dann möglich, wenn die maligne Erkrankung mindestens fünf Jahre zurück lag. Thrombembolische Erkrankungen waren kein explizites Ausschlusskriterium, allerdings war die Teilnahme bei kardiovaskulären Erkrankungen nicht</p>	<p>adäquates Kriterium eingestuft, da unter anderem der aufgeführte Risikofaktor Diabetes mellitus gemäß nationaler und internationaler Fachgesellschaften keine Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie darstellt.</p> <p>Für die Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren daher jeweils Auswertungen einer Teilpopulation nachgereicht, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag. Patientinnen mit Risikofaktor für eine Hormonersatztherapie werden nur dann berücksichtigt, wenn zusätzlich 1 weiteres der oben genannten Kriterien erfüllt war. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Teilpopulation der Studie DAYLIGHT werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben sich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. und die Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. dahingehend geäußert, dass Studien über 12 – 24 Wochen für eine Nutzenbewertung ausreichend seien, da die menopausalen Beschwerden keinen chronischen Krankheitszustand darstellen würden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglich, wenn diese nach Einschätzung des Studienarztes die Interpretation der Studie beeinträchtigen könnten. Es ist nicht bekannt, wie viele Teilnehmerinnen kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen.</p> <p>Zusammenfassend stimmt die AkdÄ dem IQWiG darin zu, dass die analysierte Population nicht repräsentativ für das Anwendungsgebiet von Fragestellung 2 ist. Problematisch ist aus Sicht der AkdÄ weniger der Einschluss von Frauen mit Risikofaktoren als vielmehr die hochgradige Selektion der Studienteilnehmerinnen. Insbesondere die Studienergebnisse zur Verträglichkeit von Fezolinetant lassen sich deshalb nicht auf die Zielgruppe in der Versorgung übertragen.</p>	<p>sich hingegen kritisch bezüglich der Dauer (12 – 24 Wochen) der Studien geäußert; für die Beurteilung einer langfristigen Wirksamkeit sei mindestens ein Zeitraum von einem Jahr erforderlich.</p> <p>Der G-BA geht davon aus, dass Fezolinetant für die Dauer der vasomotorischen Symptome eingenommen wird, gemäß Fachinformation liegen keine Einschränkungen in Bezug auf die Behandlungsdauer vor. Studien zeigen, dass häufige Hitzewallungen (an mehr als 6 Tagen in den letzten 2 Wochen) sowie moderate bis schwere Hitzewallungen durchschnittlich über einen Zeitraum von 7,4 Jahren auftreten und etwa 4,5 Jahre ab der letzten Regelblutung andauern. Unter Berücksichtigung der Dauer der bestehenden Symptomatik in der vorliegenden Indikation wird eine vergleichende Studiendauer von 12 Wochen als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die vorgelegten Daten der Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 werden daher für Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.24–I.25</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der pU legt für die Wirksamkeit bis Woche 12 eine Metaanalyse der Studien SKYLINE 1, SKYLINE 2 und DAYLIGHT vor. Unter Fezolinetant reduzierte sich bis Woche 12 die Häufigkeit moderater bis schwerer VMS auf im Mittel vier Episoden pro Tag (vs. sechs</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant für Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
Dossier pU Modul 4A S. 115–342	<p>Episoden pro Tag unter Placebo) und die durchschnittliche Schwere der VMS sank von 2,4 auf 1,6 (vs. 2,0 unter Placebo). Unter Fezolinetant hatten Frauen somit bei vergleichbarer Schwere der VMS durchschnittlich zwei Episoden weniger pro Tag als unter Placebo (siehe Tabelle 2). Sowohl Placebo als auch Fezolinetant hatten bereits in Woche 4 weitgehend ihre maximale Wirksamkeit erreicht.</p> <p>In der Studie DAYLIGHT sprachen die Teilnehmerinnen sowohl auf Fezolinetant als auch auf Placebo etwas stärker an als in den SKYLIGHT-Studien: Die Anzahl moderater bis schwerer VMS sank im Mittel auf drei Episoden pro Tag unter Fezolinetant und auf fünf Episoden pro Tag unter Placebo. Die Schwere der VMS reduzierte sich bis Woche 12 auf 1,5 (Fezolinetant) bzw. 1,9 (Placebo) Die Wirksamkeit von Fezolinetant und Placebo hielt in der Studie DAYLIGHT bis Woche 24 weitgehend unverändert an.</p> <p>Tabelle 2: Beeinflussung von VMS durch Fezolinetant bis Woche 12 (Metaanalyse der Studien SKYLINE 1, SKYLINE 2 und DAYLIGHT)</p> <table border="1" data-bbox="331 1134 1189 1385"> <thead> <tr> <th></th> <th>Fezolinetant 45 mg n = 513</th> <th>Placebo n = 523</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Häufigkeit</td> </tr> <tr> <td>Häufigkeit VMS/Tag (MW) bei Baseline</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Häufigkeit VMS/Tag (MW) in Woche 12</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Veränderung der täglichen Häufigkeit von Baseline zu Woche 12 (MW)</td> <td>-7</td> <td>-5</td> </tr> </tbody> </table>		Fezolinetant 45 mg n = 513	Placebo n = 523	Häufigkeit			Häufigkeit VMS/Tag (MW) bei Baseline	11	11	Häufigkeit VMS/Tag (MW) in Woche 12	4	6	Veränderung der täglichen Häufigkeit von Baseline zu Woche 12 (MW)	-7	-5	<p>vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie DAYLIGHT zu Woche 24 vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Teilpopulation betrachtet, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Ereignisse auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich zu Studienwoche 24 bei dem Endpunkt Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % und bei dem Endpunkt Schlafstörungen (erhoben mittels PROMIS SD SF 8b) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Sexualfunktion (erhoben mittels FSFI), allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (erhoben mittels PHQ-4) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels MENQOL) zeigt sich zu Studienwoche 24 ein statistisch</p>
	Fezolinetant 45 mg n = 513	Placebo n = 523															
Häufigkeit																	
Häufigkeit VMS/Tag (MW) bei Baseline	11	11															
Häufigkeit VMS/Tag (MW) in Woche 12	4	6															
Veränderung der täglichen Häufigkeit von Baseline zu Woche 12 (MW)	-7	-5															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1" data-bbox="331 395 1189 639"> <tr> <td colspan="3">Schwere</td> </tr> <tr> <td>Schwere* der VMS (MW) bei Baseline</td> <td>2,4</td> <td>2,4</td> </tr> <tr> <td>Schwere* der VMS (MW) in Woche 12</td> <td>1,6</td> <td>2,0</td> </tr> <tr> <td>Veränderung der Schwere von Baseline zu Woche 12 (MW)</td> <td>-0,8</td> <td>-0,5</td> </tr> <tr> <td colspan="3">MW: Mittelwert; VMS: vasomotorische Symptome * Anzahl moderater VMS x 2 + Anzahl schwerer VMS x 3] / Anzahl aller VMS</td> </tr> </table> <p>Der pU legt nur für die Responderanalysen Konfidenzintervalle (CI) zum Behandlungsunterschied zwischen Fezolinetant und Placebo vor. Unter Fezolinetant traten bis Woche 12 bei 17 % der Teilnehmerinnen keine moderaten bis schweren VMS mehr auf (vs. 7 % unter Placebo, relatives Risiko 2,36; 95 % CI 1,64–3,40). Eine signifikant höhere Responderate unter Fezolinetant bestand auch bei einer Reduktion um 75 % und 50 % (44 % vs. 23 % bzw. 64 % vs. 41 %). Außerdem gaben signifikant mehr Frauen unter Fezolinetant eine Besserung der VMS-Schwere um mindestens 15 % an (42 % vs. 24 %). Die Responderanalysen der Studie DAYLIGHT zeigten bis Woche 24 ähnliche Ergebnisse wie die Metaanalyse zu Woche 12.</p> <p>Sicherheit</p> <p>Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (UE) war in den Studien SKYLINE 1, SKYLINE 2, SKYLINE 4 und DAYLIGHT unter Fezolinetant ähnlich hoch wie unter Placebo. Unter Fezolinetant traten jedoch signifikant häufiger Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (4,5 % vs. 2,1 %) sowie psychiatrische Erkrankungen (4,4 % vs. 2,9 %) auf, insbesondere Insomnie (3,3 % vs. 1,1 %). In der Studie DAYLIGHT klagten außerdem unter Fezolinetant deutlich mehr Frauen über Fatigue als unter Placebo</p>	Schwere			Schwere* der VMS (MW) bei Baseline	2,4	2,4	Schwere* der VMS (MW) in Woche 12	1,6	2,0	Veränderung der Schwere von Baseline zu Woche 12 (MW)	-0,8	-0,5	MW: Mittelwert; VMS: vasomotorische Symptome * Anzahl moderater VMS x 2 + Anzahl schwerer VMS x 3] / Anzahl aller VMS			<p>signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Insgesamt ergeben sich somit zu Woche 24 in der Endpunktkategorie der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei der Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Patientinnen durch die vorliegenden vasomotorischen Symptome ergeben sich jedoch relevante Unsicherheiten. Zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen keine Angaben vor. Die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen beruht zudem ausschließlich darauf, ob die gerade durchgeführte Aktivität fortgesetzt werden konnte oder nicht. Bei dem Endpunkt Schlafstörungen bestehen ebenfalls Unsicherheiten, da unklar bleibt, ob für die Auswertung die bevorzugte Transformierungsmethode verwendet wurde. Grundsätzliche Unsicherheiten ergeben sich auch aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT: Die Zeit seit Beginn der Amenorrhö betrug bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monate, während es im</p>
Schwere																	
Schwere* der VMS (MW) bei Baseline	2,4	2,4															
Schwere* der VMS (MW) in Woche 12	1,6	2,0															
Veränderung der Schwere von Baseline zu Woche 12 (MW)	-0,8	-0,5															
MW: Mittelwert; VMS: vasomotorische Symptome * Anzahl moderater VMS x 2 + Anzahl schwerer VMS x 3] / Anzahl aller VMS																	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(5,8 % vs. 0,4 %). COVID-19 Infektionen waren seltener unter Fezolinetant (1,3 % vs. 2,7 %).</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten numerisch häufiger unter Fezolinetant als unter Placebo auf (Metaanalyse bis Woche 12: 1,7 % vs. 0,8 %). Diese Häufung bestand auch über die Dauer von einem Jahr in der Studie SKYLINE 4 (4,2 % vs. 2,1 %). Der pU gibt im Modul 4A nicht die Gesamtzahl von Neoplasien an, sondern lediglich die Neoplasien, die zu einem Studienabbruch führten (bis Woche 24, Fezolinetant vs. Placebo: Neoplasien 4 vs. 1, Malignome 4 vs. 0). Außerdem wird die Häufigkeit von Endometriumhyperplasien und -karzinomen dargestellt. Es traten nur wenige Fälle auf (Fezolinetant vs. Placebo: 3 vs. 3 bis Woche 24, 4 vs. 2 bis Woche 52).</p> <p>Diskussion</p> <p>Die vorliegenden Studien zeigten eine signifikant stärkere Reduktion von VMS als Placebo. Der Behandlungsunterschied von zwei VMS pro Tag ist jedoch deutlich kleiner als der Placeboeffekt und erscheint klinisch geringfügig. Konsistent hierzu wurde die Lebensqualität durch Fezolinetant ähnlich stark gebessert wie unter Placebo: Die Menopausen-spezifische Lebensqualität, operationalisiert mittels MENQOL, unterschied sich nach zwölf Wochen nur minimal zwischen Fezolinetant und Placebo (2,9 Punkte vs. 3,2 Punkte, Ausgangswert 4,2 Punkte, Punktebereich 1–8). Nach Einschätzung des IQWiG sind die Auswertungen des PROMIS Sleep Disturbance nicht verwertbar. Die Häufung von Schlafstörungen und Fatigue unter Fezolinetant sprechen gegen eine verbesserte Schlafqualität.</p>	<p>Kontrollarm 56,9 Monate waren. Die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (64,2 bzw. 60,7 Monate), die Dauer der menopausalen Beschwerden ist jedoch länger anhaltend, wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, als wenn die Beschwerden erst postmenopausal beginnen. Es ist daher unklar, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf der Schadensseite sind nach Einschätzung der AkdÄ insbesondere die beobachteten Leberwerterhöhungen und Neoplasien relevant. Leberwerterhöhungen traten unter Fezolinetant numerisch gehäuft auf (bis Woche 24: 2,9 % vs. 2,2 %, bis Woche 52: 4,8 % vs. 3,7 %). Laut FDA lag bei vier von 2800 Studienteilnehmerinnen wahrscheinlich ein arzneimittelindizierter Leberschaden (DILI) vor, in drei bis vier weiteren Fällen erschien der Zusammenhang zwischen Transaminasenerhöhungen > 5 ULN und Fezolinetant möglich (3). In den USA müssen deshalb im ersten Behandlungsjahr alle drei Monate die Leberwerte überprüft werden. In Deutschland wird eine Überwachung nur bei vorbestehenden Lebererkrankungen empfohlen (4). Aus Sicht der AkdÄ ist aktuell unklar, wie sich eine mehrjährige Therapie mit Fezolinetant auf die Leberfunktion auswirkt.</p> <p>Unter Einbezug aller Neoplasien zeigte eine Metaanalyse der Studien SKYLIGHT 1, 2 und 4 ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für Neoplasien unter Fezolinetant (Placebo 0,21 %, Fezolinetant 30 mg 0,64 %, Fezolinetant 45 mg 1,46 %), das in der höheren Dosierung von 45 mg Signifikanz erreichte (Odds Ratio 4,25; 95 % CI 1,67–10,80; p = 0,002). Die Hälfte der aufgetretenen Neoplasien betraf die Haut oder Schleimhaut. (5). FDA (3) und EMA (6) sehen in dieser Häufung aufgrund der kurzen Exposition, der Vielfalt der Neoplasien und einem fehlenden Signal in nicht klinischen Studien am ehesten einen Zufallsbefund. Nach Einschätzung der AkdÄ sind die vorliegenden Studiendaten zu kurz, um seltene und spät auftretende Risiken zu beurteilen. Zudem ist das Malignomrisiko von Fezolinetant bei einer weniger selektierten Patientengruppe</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unklar. Insbesondere fehlen Studiendaten zu Frauen mit östrogenabhängigen Tumoren in der Anamnese oder mit vorbestehender Endometriumhyperplasie.	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG ist ein Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Die AkdÄ sieht in Fezolinetant grundsätzlich das Potential für eine neue Therapieoption bei Frauen, für die eine HRT aus medizinischen oder persönlichen Gründen nicht infrage kommt. Nach Einschätzung der AkdÄ ist jedoch aktuell nicht ausreichend belegt, dass Fezolinetant für diese Frauen ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist als beobachtendes Abwarten. Um die langfristige Wirksamkeit zu beurteilen, ist eine Studiendauer von mindestens einem Jahr erforderlich. Bei einem lediglich geringfügigen Behandlungsvorteil gegenüber Placebo haben auch seltene Risiken eine hohe Bedeutung. Das Risiko für schwere Leberschäden und Neoplasien lässt sich aktuell nicht sicher abschätzen, da keine ausreichend langen Studien vorliegen und wichtige Teilgruppen ausgeschlossen wurden. Aus Sicht der AkdÄ sind deshalb Studiendaten über mindestens ein Jahr von weniger selektierten Patientinnen zu fordern, insbesondere auch Studiendaten zu Frauen mit Kontraindikationen gegenüber einer HRT.</p>	<p>a) <u>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</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen 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, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>b) <u>Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant für 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, liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie DAYLIGHT zu Woche 24 vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Teilpopulation betrachtet, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Ereignisse auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich zu Studienwoche 24 bei dem Endpunkt Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % und bei dem Endpunkt Schlafstörungen (erhoben mittels PROMIS SD SF 8b) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Sexualfunktion (erhoben mittels FSFI), allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (erhoben mittels PHQ-4) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels MENQOL) zeigt sich zu Studienwoche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Insgesamt ergeben sich somit zu Woche 24 in der Endpunktkategorie der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei der Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Patientinnen durch die vorliegenden vasomotorischen Symptome ergeben sich jedoch relevante Unsicherheiten. Zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen keine Angaben vor. Die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen beruht zudem ausschließlich darauf, ob die gerade durchgeführte Aktivität fortgesetzt werden konnte oder nicht. Bei dem Endpunkt Schlafstörungen bestehen ebenfalls Unsicherheiten, da unklar bleibt, ob für die Auswertung die bevorzugte Transformierungsmethode verwendet wurde. Grundsätzliche</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unsicherheiten ergeben sich auch aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT: Die Zeit seit Beginn der Amenorrhö betrug bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monate, während es im Kontrollarm 56,9 Monate waren. Die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (64,2 bzw. 60,7 Monate), die Dauer der menopausalen Beschwerden ist jedoch länger anhaltend, wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, als wenn die Beschwerden erst postmenopausal beginnen. Es ist daher unklar, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen.</p> <p>Für 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, wird daher in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten ein geringer Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt.</p> <p>Das Endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie DAYLIGHT wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>für die Ergebnisse auf Endpunktebene wird jedoch als hoch eingestuft. Für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist dies durch die hohen und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanten Anteile an ersetzten Werten (Non-Responder-Imputation) begründet. Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen stellen die unterschiedlichen Anteile an Studienabbrüchen zwischen den Studienarmen eine Unsicherheit dar.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird daher als Anhaltspunkt eingestuft.</p>
	<p><u>Fazit</u> Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Fezolinetant bei beiden Fragestellungen nicht belegt ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinienprogramm: S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen; Langfassung (inkl. Addendum September 2020); Version 1.1; AWMF-Registernummer: 015-062; Januar 2020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-062l_S3_HT_Peri-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2021-01.pdf.
2. Viatrix Healthcare GmbH. Fachinformation "Dermestril® 25 µg/24 Stunden, Dermestril® 50 µg/24 Stunden, transdermales Pflaster"; September 2023.
3. Food and drug administration, Center for Drug Evaluation and Research. Summary review (Veoza – Fezolinetant); Application number 216578Orig1s000; 12.5.2023. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216578Orig1s000SumR.pdf.
4. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation "Veoza™ 45 mg Filmtabletten". Stand: Februar; 2024.
5. Douxfils J, Beaudart C, Dogné J-M. Risk of neoplasm with the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant. *Lancet* 2023; 402(10413):1623–5. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01634-3.
6. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Veoza® (Fezolinetant) – Assessment Report; 20.12.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veoza-epar-public-assessment-report_en.pdf.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V.

Datum	19.05.2024
Stellungnahme zu	Fezolinetant
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr.med. Ludwig Kiesel, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel, DGGEF

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vasomotorische Störungen können, insbesondere in mittelschwerer und schwerer Form, ein ausgeprägte Einschränkung der Lebensqualität wie auch der Leistungsfähigkeit von Frauen bewirken.</p> <p>Viele betroffenen Frauen wünschen zur Linderung dieser Beschwerden keine hormonellen Therapien, da sie vor allem große Angst hinsichtlich des möglichen Krebsrisikos haben. Einige Frauen sollen/dürfen die Hormone aus medizinischen Gründen nicht verschrieben bekommen. Somit besteht ein großer nicht-gedeckter Bedarf. Fezolinetant bietet für diese Frauen eine neue wirksame nicht-hormonelle Behandlung mit sehr geringen Nebenwirkungen.</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel, DGGEF

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die menopausalen Beschwerden sind nicht als chronische Erkrankung anzusehen, da sie einigen Jahren wieder verschwinden können (Literatur: S3-Leitlinie der DGGG. AWMF 2018).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es liegen 4 randomisierte kontrollierte Studien über 12 – 24 wöchige Behandlungen vor und sind für Nutzenbewertungen ausreichend, da die menopausalen Beschwerden keine chronischen Krankheitszustand darsellen.</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben sich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. und die Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. dahingehend geäußert, dass Studien über 12 – 24 Wochen für eine Nutzenbewertung ausreichend seien, da die menopausalen Beschwerden keinen chronischen Krankheitszustand darstellen würden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat sich hingegen kritisch bezüglich der Dauer (12 – 24 Wochen) der Studien geäußert; für die Beurteilung einer langfristigen Wirksamkeit sei mindestens ein Zeitraum von einem Jahr erforderlich.</p> <p>Der G-BA geht davon aus, dass Fezolinetant für die Dauer der vasomotorischen Symptome eingenommen wird, gemäß Fachinformation liegen keine Einschränkungen in Bezug auf die Behandlungsdauer vor. Studien zeigen, dass häufige Hitzewallungen (an mehr als 6 Tagen in den letzten 2 Wochen) sowie moderate bis schwere Hitzewallungen durchschnittlich über einen Zeitraum von 7,4 Jahren auftreten und etwa 4,5 Jahre ab der letzten Regelblutung andauern. Unter Berücksichtigung der Dauer der bestehenden Symptomatik in der vorliegenden Indikation wird eine vergleichende Studiendauer von 12 Wochen als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel, DGGEF

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		angesehen. Die vorgelegten Daten der Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 werden daher für Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
	<p>Anmerkung:</p> <p>Bei Therapiestudien zur Hormontherapie in der Menopause sind hohe Plazeboeffekte bekannt. Betroffene Frauen wünschen zur Linderung der starken Beschwerden keine hormonellen Therapien bzw. sollen diese aus medizinischen Gründen nicht verschrieben bekommen.</p> <p>Der Erwartungsdruck ist daher bei Frauen in Bezug auf eine nicht-hormonelle Therapie sehr hoch und wirkt sich auf das Plazeboeffekt aus. Eine Meta-Analyse von Studien zu dem ebenfalls nicht-hormonellen Präparat Paroxetin konnte die hohe Plazebowirkung bei vasomotorischen Symptomen bestätigt werden. Der Plazeboeffekt der Studien lag bei 68 – 79% der Gesamtwirkung (Literatur: Rhodes et al 2023).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel, DGGEF

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der beobachtete Plazeboeffekt ist bei derartigen Studien hoch und war entsprechend anderer Studien zu erwarten.	

Literaturverzeichnis

S3-Leitlinie Peri-und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen AWMF Register Nr. 015-061 (2018)

Rodes JR, Allredge CT and Elkins GR: Magnitude of placebo response in clinical trials of paroxetine for vasomotor symptoms: a meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry* 14:1204163 (2023)

5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	22.05.2024
Stellungnahme zu	Fezolinetant/Veoza™
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt zu der am 02. Mai 2024 veröffentlichten Dossierbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Fezolinetant (Veoza™) zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Derzeit befindet sich der von Bayer entwickelte Neurokinin-1, 3-Rezeptorantagonist Elinzanetant vor der Zulassung. Elinzanetant ist zur Behandlung von Frauen in den Wechseljahren mit moderaten bis schweren VMS vorgesehen, sowie für die Behandlung von Frauen, die aufgrund einer adjuvanten endokrinen Therapie unter sogenannten induzierten VMS leiden. Hierzu hat Bayer das OASIS Studienprogramm etabliert, das mehrere randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase-III-Doppelblindstudien enthält (1-3).</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht sich Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.- I.11-	<p>SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2: Studiendauer zu kurz</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten der beiden Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 für die Nutzenbewertung nicht geeignet seien, da die placebokontrollierte Phase in beiden Studien jeweils nur 12 Wochen umfasst und setzt eine gewählte Mindeststudiendauer von 24 Wochen voraus (4).</p> <p><i>Stellungnahme</i></p> <p>Diese Bewertung ist aus Sicht von Bayer nicht nachvollziehbar.</p> <p>1. <i>Bei moderaten bis schweren VMS, die durch die Menopause bedingt sind, handelt es sich um ein vorübergehendes Symptom mit individuell variierender Therapiedauer.</i></p> <p>Gemäß dem Methodenpapier 7.0 des IQWiG ist es in der Regel nicht sinnvoll, Langzeitstudien zur Bewertung einer Intervention zur Behandlung einer akuten Erkrankung zu fordern, die hauptsächlich darauf abzielt, die Krankheitsdauer zu verkürzen und die Akutsymptome zu reduzieren (5). Folglich hat auch der</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben sich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. und die Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. dahingehend geäußert, dass Studien über 12 – 24 Wochen für eine Nutzenbewertung ausreichend seien, da die menopausalen Beschwerden keinen chronischen Krankheitszustand darstellen würden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat sich hingegen kritisch bezüglich der Dauer (12 – 24 Wochen) der Studien geäußert; für die Beurteilung einer langfristigen Wirksamkeit sei mindestens ein Zeitraum von einem Jahr erforderlich.</p> <p>Der G-BA geht davon aus, dass Fezolinetant für die Dauer der vasomotorischen Symptome eingenommen wird, gemäß Fachinformation liegen keine Einschränkungen in Bezug auf die Behandlungsdauer vor. Studien zeigen, dass häufige Hitzewallungen (an mehr als 6 Tagen in den letzten 2 Wochen) sowie moderate bis schwere Hitzewallungen durchschnittlich über einen Zeitraum von 7,4 Jahren auftreten und etwa 4,5 Jahre ab der letzten Regelblutung andauern. Unter Berücksichtigung der Dauer der bestehenden Symptomatik in der vorliegenden Indikation wird eine vergleichende</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Vergangenheit zwischen Therapien, die lediglich Symptome lindern, und solchen, die den Krankheitsverlauf modifizieren, differenziert. Bei Therapien, die ausschließlich symptomatisch wirken, wurde in diesem Zusammenhang eine kürzere Dauer klinischer Studien zugrunde gelegt. So wurden zum Beispiel die Studien SAVANT und GWSP0604, die jeweils eine 12-wöchige randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studienphase B aufweisen, für die Nutzenbewertung von Sativex® zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund der chronischen Erkrankung Multipler Sklerose herangezogen (6).</p> <p>Vor diesem Hintergrund betont Bayer, dass moderate bis schwere VMS, die durch die Menopause bedingt sind, nicht als chronische Erkrankung betrachtet werden sollten, sondern als vorübergehendes Symptom, das zeitlich begrenzt behandelt wird. So geht auch aus der Fachinformation hervor, dass Fezolinetant nicht grundsätzlich für eine Dauertherapie vorgesehen ist, sondern <i>"der Nutzen einer Langzeitbehandlung regelmäßig geprüft werden muss, da die Dauer der VMS individuell unterschiedlich sein kann"</i></p>	<p>Studiendauer von 12 Wochen als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die vorgelegten Daten der Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 werden daher für Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(7). Dementsprechend kann von einer individuell variierenden Therapiedauer mit regelmäßigen Absetzversuchen ausgegangen werden.</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>2. Die Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 erfüllen die Vorgaben der EMA bezüglich des Nachweises der Wirksamkeit.</i></p> <p>In Bezug auf das Auswahlkriterium Mindeststudiendauer sieht das IQWiG Methodenpapier 7.0 vor, sich in erster Linie an den „Standards bezüglich des Nachweises der Wirksamkeit“ zu orientieren. Dabei stützt sich die Arzneimittelbewertung laut Methodenpapier insbesondere auf Angaben in den „entsprechenden indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden“ (5).</p> <p>Die von Astellas vorgelegten Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 erfüllen sowohl die Vorgaben der FDA (8), sowie die Empfehlungen der <i>“Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women”</i> (EMA/CHMP/O21/97 Rev. 1;(9) der EMA, in der placebokontrollierte Studien mit einer Studiendauer von 3 Monaten vorgesehen sind, um die Wirksamkeit einer Behandlung bei Patientinnen mit täglich mindestens 5 moderaten bis schweren</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hitzewallungen nachzuweisen. Darüber hinaus belegen die Studiendaten von Astellas einen relativ schnellen Wirkeintritt von Fezolinetant, dessen Effekt sich auch in Langzeitdaten nicht abzuschwächen scheint (10-12), wodurch die Einschätzung der Zulassungsbehörden weiter bestärkt wird, dass ein Beobachtungszeitraum von 12 Wochen ausreichend ist, um die Effektivität auf das Symptom VMS abschließend beurteilen zu können.</p> <p>Auch erfolgte die Zulassung der Hormontherapie Bijuva® zur Behandlung von Östrogenmangelsymptomen wie zum Beispiel VMS bei Frauen nach der Menopause auf Grundlage der REPLENISH-Studie, in der die Wirksamkeit von Bijuva® jeweils nach 4 und 12 Wochen überprüft und bestätigt wurde (13). Aber auch in anderen -zum Teil chronischen- Indikationen, wie beispielsweise bei der Epilepsie, der Migräneprophylaxe oder Parkinson, wurden Empfehlungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) – wie im Fall von Briviact® oder Ajovy® – oder Stellungnahmen von Fachgesellschaften – wie bei Ongentys® – hinsichtlich der Studiendauer während der AMNOG-Nutzenbewertung herangezogen, berücksichtigt und die Mindeststudiendauer auf einen Zeitraum von 12 Wochen beschränkt, sofern die Studien</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausschließlich eine symptomatische Verbesserung zeigen sollten ohne Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu nehmen (14-18).</p> <p>3. <i>Die Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 ermöglichen eine vollumfängliche Nutzen-Risiko-Abwägung.</i></p> <p>Das Methodenpapier 7.0 stellt weiter heraus, dass „die Aspekte des Schadens“ weitere wichtige Kriterien für die Nutzenbewertung darstellen, die unter anderem die Einschätzung zu einem geeigneten Beobachtungszeitraum einer Studie mitbestimmen können (5). Die Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 bieten neben den bereits genannten Gesichtspunkten, die die Relevanz für eine Nutzenbewertung festlegen, zusätzliche Evidenz für eine Behandlungsdauer von bis zu 52 Wochen mit Fezolinetant und einer anschließenden Nachbeobachtungsperiode bis Woche 55 (10-12). Dies ermöglicht die Identifizierung möglicher Sicherheitssignale der neu eingeführten Substanz und schafft somit nicht nur eine umfassende Informationsgrundlage, sondern beide Studien ermöglichen aus Sicht von Bayer ebenfalls eine ganzheitliche Bewertung mit der Abschätzung des Nutzens gegenüber einem möglichen Risiko von Fezolinetant.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Sinne einer evidenzbasierten medizinischen Betrachtung sollte dementsprechend die vorliegende Evidenz zu den Studien SKYLIGHT 1, SKLIGT 2, SKYLIGHT 4 und DAYLIGHT uneingeschränkt und vollständig für die Nutzenbewertung von Fezolinetant herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. JoAnn V. Pinkerton, Simon James, Panay Nick, Seitz Christian, Parke Susanne, Caetano Cecilia, Mellinger Uwe, Haseli Mashhadi Nazanin, Haberland Claudia, Atanackovic Gordana, Holz Cornelia, Mao Guangping, Morrison Marina, Nisius Sven, Schaefers Matthias, Zuurman Lineke. *Design of OASIS 1 and 2: phase 3 clinical trials assessing the efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause*. Menopause. 2024;10.1097/GME.0000000000002350.
2. Jenifer Sassarini, Anderson Richard A. Elinzanetant: a phase III therapy for postmenopausal patients with vasomotor symptoms. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2024;33(1):19-26.
3. F. Cardoso, Zuurman L., Caetano C., Seitz C., Parke S., Laapas K., Matos L. V. 277TiP OASIS 4 study design: A phase III trial assessing the efficacy and safety of elinzanetant in the treatment of vasomotor symptoms caused by adjuvant endocrine therapy for breast cancer. ESMO Open. 2023;8(1).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1773; Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Projekt: A24-15; Version: 1.0*. [Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1055/#nutzenbewertung>; Zugriff 20/05/2024]. 2024.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden des IQWiG (Version 7.0 vom 19.09.2023)*. [Verfügbar unter <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>; Zugriff 20/05/2024]. 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) (Neubewertung nach Fristablauf)*. [Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5386/2018-11-01_AM-RL-XII_Extrakt-Cannabis-sativa_D-358_TrG.pdf; Zugriff 20/05/2024]. 2018.
7. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation VEOZA™. [Verfügbar unter https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160974/anx_160974_de.pdf; Zugriff 20/05/2024]. 2023.
8. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms — Recommendations for Clinical Evaluation*. [Verfügbar unter <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estrogen-and-estrogenprogestin-drug-products-treat-vasomotor-symptoms-and-vulvar-and-vaginal-atrophy>; Zugriff 20/05/2024]. 2003.
9. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (HMP). *GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY OF OESTROGEN DEFICIENCY SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN*; Ref.

EMA/CHMP/021/97 Rev. 1 [Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-hormone-replacement-therapy-oestrogen-deficiency-symptoms-postmenopausal-women-scientific-guideline> ; Zugriff 20/05/2024]. 2005.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Fezolinetant (VEOZA™); Astellas Pharma GmbH; Modul 4 A Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind.* [Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7459/2024_01_25_Modul4A_Fezolinetant.pdf; Zugriff 20/05/2024]. 2024.

11. S. Lederman, Ottery F. D., Cano A., Santoro N., Shapiro M., Stute P., Thurston R. C., English M., Franklin C., Lee M., Neal-Perry G. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-102.

12. K. A. Johnson, Martin N., Nappi R. E., Neal-Perry G., Shapiro M., Stute P., Thurston R. C., Wolfman W., English M., Franklin C., Lee M., Santoro N. 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):1981-97.

13. Rogerio A. Lobo, Archer David F., Kagan Risa, Kaunitz Andrew M., Constantine Ginger D., Pickar James H., Graham Shelli, Bernick Brian, Mirkin Sebastian. *A 17β-Estradiol-Progesterone Oral Capsule for Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial.* *Obstetrics & Gynecology*. 2018;132(1):161-70.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon.* [Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf ; Zugriff 20/05/2024]. 2017.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 470; Opicapon (Parkinsonkrankheit) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag: A16-61; Version 1.0.* [Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1696/2016-10-01_Nutzenbewertung-%20IQWiG_Opicapon-D-258.pdf; Zugriff 20/05/2024]. 2016.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam* [Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf ; Zugriff 20/05/2024]. 2016.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 391; Brivaracetam –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag: A16-08; Version 1.0.* [Verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a16-08_brivaracetam_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf; Zugriff 20/05/2024]. 2016.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 802 Fremanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag: A19-44; Version 1.0.* [Verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a19-44_fremanezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf; Zugriff 20/05/2024]. 2019.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V.

Datum	20. Mai 2024
Stellungnahme zu	<i>Fezolinetant - 2024-02-01-D-1035</i>
Stellungnahme von	<i>Vorstand der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V. DMG (Dr. Katrin Schaudig, Prof. Thomas Römer, Dr. Annette Bachmann, Prof. Petra Stute, Prof. Peyman Hadji, Dr. Anneliese Schwenkhagen, Dr. Nele Freerksen-Kirschner)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vasomotorische Beschwerden (VMS) stellen eine ernstzunehmende Beeinträchtigung der Lebensqualität und der körperlichen und psychischen Belastungsfähigkeit von Frauen in der Postmenopause dar. Aktuell erhobene Daten zeigten bei postmenopausalen Frauen eine Prävalenz von mäßigen bis schweren VMS von 15,6 %. Weitere Analysen der Daten ergaben, dass VMS die Lebensqualität in allen gemessenen Bereichen und die Arbeitsfähigkeit bei bis zu 30 % der Frauen einschränkt. Unter anderem tragen auch Schlafstörungen hierzu bei (1).</p> <p>Diese physischen und psychischen Beeinträchtigungen halten in der Postmenopause im Mittel ca. 4,5 Jahre, im Einzelfall auch deutlich länger an (2).</p> <p>Trotz der relevanten negativen Einflüsse auf die Lebensqualität nehmen mehr als 50% der Betroffenen keine therapeutische Maßnahmen in Anspruch (1).</p> <p>Eine Hormonersatztherapie (HRT) ist aktuell der Goldstandard der Behandlung von klimakterischen Beschwerden (DGGG S-3 LL, (3)). Es gibt jedoch eine Reihe von Kontraindikationen für den Einsatz einer Hormonersatztherapie (z.B. Patientinnen mit nicht abgeklärten vaginalen Blutungen, Brustkrebs oder estrogenabhängigen Tumoren in der Vorgeschichte, arteriellen thromboembolischen Erkrankungen oder Überempfindlichkeit gegen Estrogen- und Progesterontherapie etc.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant für 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, liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie DAYLIGHT zu Woche 24 vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Teilpopulation betrachtet, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Ereignisse auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich zu Studienwoche 24 bei dem Endpunkt Reduktion der moderaten und schweren vasomotorischen Symptome um 100 % und bei dem Endpunkt Schlafstörungen (erhoben mittels PROMIS SD SF 8b) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Sexualfunktion (erhoben mittels FSFI), allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (erhoben mittels PHQ-4) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(3). Therapeutische Ansätze, z.B. mit Psychopharmaka, sind zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen nicht zugelassen und mit zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen behaftet. Behandlungsansätze mit Phytotherapeutika sind mittel- und langfristig wirkungslos und z.B. als Nahrungsergänzungsmittel unkontrolliert (4).</p> <p>Um Patientinnen, die eine Kontraindikation für eine klassische HRT aufweisen, eine effektive und auf Sicherheit kontrollierte Alternative zu HRT anbieten zu können, ist der Einsatz von NK3-Inhibitoren in hohem Maße wünschenswert.</p>	<p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels MENQOL) zeigt sich zu Studienwoche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Insgesamt ergeben sich somit zu Woche 24 in der Endpunktkategorie der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei der Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Patientinnen durch die vorliegenden vasomotorischen Symptome ergeben sich jedoch relevante Unsicherheiten. Zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen keine Angaben vor. Die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen beruht zudem ausschließlich darauf, ob die gerade durchgeführte Aktivität fortgesetzt werden konnte oder nicht. Bei dem Endpunkt Schlafstörungen bestehen ebenfalls Unsicherheiten, da unklar bleibt, ob für die Auswertung die bevorzugte Transformierungsmethode verwendet wurde. Grundsätzliche Unsicherheiten ergeben sich auch aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT: Die Zeit seit Beginn der Amenorrhö betrug bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monate, während es im Kontrollarm 56,9 Monate waren. Die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (64,2 bzw. 60,7 Monate), die Dauer der menopausalen Beschwerden ist jedoch länger anhaltend, wenn die</p>

Stellungnehmer: Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, als wenn die Beschwerden erst postmenopausal beginnen. Es ist daher unklar, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen.</p> <p>Für 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, wird daher in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten ein geringer Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Todorova L, Bonassi R, Guerrero Carreno FJ, Hirschberg AL, Yuksel N, Rea C, et al. Prevalence and impact of vasomotor symptoms due to menopause among women in Brazil, Canada, Mexico, and Nordic Europe: a cross-sectional survey. *Menopause*. 2023;30(12):1179-89.
2. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-9.
3. Inwald EC, Albring C, Baum E, Beckermann M, Buhling KJ, Emons G, et al. Perimenopause and Postmenopause - Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry Number 015-062, September 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(6):612-36.
4. The Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory P. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573-90.

5.6 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2024
Stellungnahme zu	Fezolinetant (Veoza)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2024 eine Nutzenbewertung zu Fezolinetant (Veozu) von Astellas Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Fezolinetant ist zugelassen bei Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind. Der G-BA unterscheidet zwischen A) Frauen, für die eine Hormontherapie in Frage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben, und B) Frauen, für die eine Hormontherapie nicht in Frage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. Der G-BA legt für die Patientengruppe A) eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen]) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für die Patientengruppe B) stellt beobachtendes Abwarten die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für beide Fragestellungen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Für die Patientengruppe A) beansprucht der Hersteller ebenfalls kein Zusatznutzen; für die Patientengruppe B) beansprucht dieser jedoch einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Theramex Ireland Limited

Datum	21. Mai 2024
Stellungnahme zu	Fezolinetant (Veoza™) – Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1035
Stellungnahme von	<i>Theramex Ireland Limited</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Die Theramex Ireland Limited (im Folgenden Theramex) ist Zulassungsinhaberin von Arzneimitteln für die Behandlung von Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause/in der Postmenopause und reicht daher zur Nutzenbewertung von Fezolinetant (Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1035) eine Stellungnahme als betroffenes Unternehmen ein.</i></p>	
<p>Für den Wirkstoff Fezolinetant wurde am 2. Mai 2024 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG-Berichte – Nr. 1773) in der Indikation „Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind“, veröffentlicht.</p> <p>Der Bewertung liegt die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zugrunde, welche zwei Patientenpopulationen mit zugehöriger zVT definiert:</p> <p>1) <u>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:</u></p> <p>M. Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus (Estrogen/Gestagen Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Estrogen))</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2) <u>Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben:</u> N. beobachtendes Abwarten</p> <p>Theramex nimmt nachfolgend zur Festlegung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.14	<p>Festlegung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA hat für die Nutzenbewertung von Fezolinetant für die Behandlung moderater bis schwerer VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, in Abhängigkeit der Eignung und der individuellen Präferenz/Entscheidung der Patientin folgende zVT bestimmt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben:</u> <ul style="list-style-type: none"> O. Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus (Estrogen/Gestagen Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Estrogen)) 2) <u>Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben:</u> <ul style="list-style-type: none"> P. beobachtendes Abwarten 	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Im Rahmen der durchgeführten Evidenzrecherche konnten Leitlinien, darunter eine S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, mit Empfehlungen zur Behandlung</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>VMS, wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche, sind als Leitsymptome der Peri- und Postmenopause zu verstehen und stellen eine Indikation für eine mögliche therapeutische Intervention dar (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., 2020). Gemäß aktueller deutscher S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Intervention“ soll Frauen mit VMS eine Hormonersatztherapie angeboten und über die kurz- und langfristigen Nutzen und Risiken informiert werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., 2020).</p> <p>Es ist zu begrüßen, dass die Aufklärung der Patientin und die damit einhergehende Entscheidung der Patientin für oder gegen eine Hormonersatztherapie in der Festlegung der zVT Berücksichtigung findet.</p> <p>Zudem ist zu begrüßen, dass die Auswahl der Hormonersatztherapien bei Patientinnen, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung dafür entscheiden (Patientenpopulation 1), nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl der verfügbaren systemischen Hormonersatztherapien erfolgen soll. Dies ist vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Substanzen, Applikationsformen und den zugehörigen unterschiedlichen Risikoprofilen, welche eine individuelle Therapieentscheidung unter</p>	<p>postmenopausaler Symptome bei Frauen in der Menopause, identifiziert werden. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine Hormonersatztherapie mit Estrogenen (und ggf. Gestagenen) vasomotorische Symptome am effektivsten lindert. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass auch die Placebo-Ansprechrage relativ hoch ist und die Leitlinien eine Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus) auch aufgrund möglicher und bekannter Nebenwirkungen, nicht ohne klare Indikation und nach Aufklärung über das individuelle Nutzen-Risiko-Profil empfehlen. Vor diesem Hintergrund wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen zwei Patientinnengruppen unterschieden.</p> <p>In der Gruppe 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, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus) bestimmt.</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Berücksichtigung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles sowie der Präferenz der Patientin ermöglichen, zwingend erforderlich.</p> <p>Um diese therapeutische Vielfalt, auch im Hinblick auf die unterschiedlichen Nutzen-Risiko-Verhältnisse der verschiedenen Hormonersatztherapien, abzubilden, ist es aus Sicht von Theramex im vorliegenden Anwendungsgebiet durchaus relevant, dies auch in den in Frage kommenden Präparaten der zVT abzubilden. Entsprechend kommen aus Sicht von Theramex neben oral verfügbaren Hormonersatztherapien, wie der beispielhaft genannten Estrogen/Gestagen Kombination aus Estradiol und Drospirenon oder den Estrogen Monotherapien mit den Wirkstoffen Tibolon oder Estriol, weitere Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Frage, insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) sowohl orale als auch transdermale Applikationsformen, b) sowohl sequentiell als auch kontinuierlich angewendete kombinierte Hormonersatztherapien (bei Frauen mit intaktem Uterus), c) sowohl synthetische als auch bioidentische Hormonersatztherapien. 	<p>In der Gruppe 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, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der Gruppe a) und b) in der Postmenopause befinden.</p>

Zu a) Berücksichtigung sowohl oraler als auch transdermaler Applikationsformen

Für die Hormonersatztherapie zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen wie VMS kommen sowohl oral verfügbare Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen als auch transdermal anzuwendende Hormonersatztherapien in Frage. Transdermale Applikationsformen weisen im Gegensatz zu oralen Applikationsformen ein geringeres Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) auf und sollten entsprechend generell aufgrund ihres günstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bevorzugt werden (Vinogradova et al., 2019, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., 2020). Als transdermale Applikationsformen kommen z. B. transdermale wirkstoffhaltige Pflaster oder Gele in Frage. Die verschiedenen Applikationsformen sind entsprechend als Therapieoptionen miteinzubeziehen.

Zu b) Berücksichtigung sowohl sequentiell als auch kontinuierlich angewendeter kombinierter Hormonersatztherapien

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist eine kombinierte Hormonersatztherapie aus einem Estrogen und Gestagen indiziert. Bei Frauen in der Peri- und frühen Menopause werden sequentiell kombinierte Hormonersatztherapien (mit und ohne Therapiepause) bevorzugt, bei Frauen in der Postmenopause kontinuierlich kombinierte Hormonersatztherapien (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., 2020). Sowohl sequentiell als auch kontinuierlich angewendete kombinierte Hormonersatztherapien sind bei der Auswahl einer geeigneten HRT zu Berücksichtigen.

Zu c) Berücksichtigung sowohl synthetischer als auch bioidentischer Hormonersatztherapien

Die in den Hormonersatztherapien enthaltenen Wirkstoffe weisen aufgrund ihrer biochemischen Zusammensetzung Unterschiede auf.

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Synthetische Hormone weisen Unterschiede hinsichtlich der chemischen Struktur im Vergleich zu den körpereigenen Hormonen auf. Bioidentische Hormone gleichen den körpereigenen Hormonen, d. h. sind biochemisch und strukturell identisch mit den körpereigenen Hormonen, und stellen somit einen maßgeschneiderten Ersatz mit potentiell verringerten Risiken dar (Stute et al., 2023). In den in Deutschland eingesetzten Hormonersatztherapien ist als Estrogen-Komponente ein bioidentisches Estrogen (z. B. Estradiol) enthalten. Bei kombinierten Hormonersatztherapien, d. h. Estrogen/Gestagen Kombinationen, ist jedoch oftmals noch ein synthetisches Gestagen enthalten, was im Vergleich zu einem bioidentischem Gestagen, dem Progesteron, ein ungünstigeres Risikoprofil aufweisen kann. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Risikoprofile der eingesetzten Substanzen ist auch der Einsatz von rein bioidentischen Hormonersatztherapien als Therapieoption zu berücksichtigen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Wie bereits durch die Festlegung der zVT durch den G-BA ausgedrückt, erfolgt die Behandlung von VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Einbeziehung der individuellen Präferenz und Entscheidung der Patientin. Sofern eine Patientin für eine</p>	

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hormonersatztherapie in Frage kommt und sich dafür entscheidet, erfolgt die Auswahl des geeigneten Präparats nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles. In diesem Kontext ist es von besonderer Relevanz das gesamte Spektrum an geeigneten Hormonersatztherapien in die Therapieentscheidung mit einzubeziehen, d. h.</p> <ul style="list-style-type: none"> - sowohl orale Applikationsformen als auch (und sogar bevorzugt) transdermale Applikationsformen, - sowohl sequentiell als auch kontinuierlich angewendete kombinierte Hormonersatztherapien (bei Frauen mit intaktem Uterus), - sowohl synthetische als auch bioidentische Hormonersatztherapien. <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <i>Keine.</i></p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE (DGGG) E.V. 2020. *S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen. AWMF-Registernummer 015-062. Stand Januar 2020 – inkl. Addendum (September 2020). Version 1.1* [Online]. Available: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062> [Accessed 23.05.2024].
2. STUTE, P., MARSDEN, J., SALIH, N. & CAGNACCI, A. 2023. Reappraising 21 years of the WHI study: Putting the findings in context for clinical practice. *Maturitas*, 174, 8-13.
3. VINOGRADOVA, Y., COUPLAND, C. & HIPPISEY-COX, J. 2019. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*, 364, k4810.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Fezolinetant (D-1035)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Juni 2024

von 10:59 Uhr bis 11:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Astellas Pharma GmbH (Astellas)**:

Herr Dr. Felder

Frau Dr. Julian

Frau Dr. Zimmermann

Frau Hoffmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bayer Vital GmbH (Bayer)**:

Herr PD Dr. Deten

Frau Dr. Plate

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Theramex Ireland Limited (Theramex)**:

Herr Wüstenberg

Frau Matischak

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V. (DGGEF)**:

Herr Prof. Dr. Kiesel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Menopause Gesellschaft e. V. (DMG)**:

Frau Dr. Schwenkhagen

Frau Dr. Schaudig

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Dr. Paulus

Frau Dr. Einhart

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, es sind alle da; deshalb beginnen wir eine Minute früher. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel: Heute ist Montag und somit Anhörungstag.

Wir diskutieren heute über Fezolinetant zur Behandlung von mit der Menopause assoziierten moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, ein Produkt, das neu auf den Markt gekommen ist. Basis der Diskussion sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. April 2024, wozu zum einen der pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma, der auch noch Daten nachgereicht hat, eine Stellungnahme abgegeben hat. Zum anderen haben als weitere pharmazeutische Unternehmer Bayer Vital und Theramex Ireland Limited Stellungnahmen abgegeben, daneben als Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V. und die Deutsche Menopause Gesellschaft e. V. sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für die Dokumentation in unserem Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Astellas sind Herr Dr. Felder, Frau Dr. Julian, Frau Dr. Zimmermann und Frau Hoffmann zugeschaltet. Für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin ist Herr Professor Dr. Kiesel zugeschaltet, für die Deutsche Menopause Gesellschaft e. V. sind Frau Dr. Schwenkhagen und Frau Dr. Schaudig zugeschaltet sowie für die AkdÄ Herr Dr. Paulus und Frau Dr. Einhart. Für Bayer Vital sind Herr PD Dr. Deten und Frau Dr. Plate zugeschaltet, für Theramex Ireland sind es Herr Wüstenberg und Frau Matischak. Herr Bussilliat vom vfa ist ebenfalls wieder zugeschaltet.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht in die Dossierbewertung und in den Wirkstoff einzuführen. Anschließend werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU?

(Herr Dr. Felder[Astellas]: Das würde ich gerne übernehmen!)

– Ja, bitte schön; Herr Dr. Felder, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Felder (Astellas): Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns, heute mit Ihnen die offenen Fragen zum Wirkstoff Fezolinetant zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen – in der Folge werde ich es mit VMS abkürzen –, die mit der Menopause assoziiert sind, diskutieren zu können.

Bevor ich tiefer einsteige, würde ich allerdings gerne zuerst unser Anhörungsteam vorstellen. Mit mir sind heute anwesend Frau Dr. Julian, die als externe Beraterin maßgeblich die Erstellung des Dossiers koordiniert hat, Frau Hoffmann für medizinische Fragestellungen sowie Frau Dr. Zimmermann für methodische Themen. Mein Name ist Dr. Stephan Felder; ich leite den Bereich Value und HTA bei Astellas.

Für die heutige Anhörung zu Fezolinetant sind uns folgende Aspekte besonders relevant: erstens der hohe medizinische Bedarf im Anwendungsgebiet, zweitens die Bewertungsrelevanz des umfangreichen Datenpaketes sowie drittens die bedeutenden Vorteile von Fezolinetant.

Kommen wir nun zu Punkt 1: Wie groß ist der medizinische Bedarf im Anwendungsgebiet, und welchen Stellenwert hat Fezolinetant? Erlauben Sie mir zu Beginn noch eine kurze Einführung ins Indikationsgebiet, da dieses anders als manch andere Indikation heute auch zum ersten Mal im Plenum diskutiert wird.

Patientinnen mit VMS leiden an plötzlichen und unerwarteten Hitzewallungen und Nachtschweiß, die die Leitsymptome postmenopausaler Beschwerden darstellen. Oftmals wird die Symptomatik von erheblichem Schwitzen und Erröten begleitet, ist dadurch nach außen sichtbar und erzeugt in der Folge einen zusätzlichen Leidensdruck.

Neben der Schwere der VMS werden die betroffenen Patientinnen gleichzeitig auch durch deren Häufigkeit stark beeinträchtigt. Wir sprechen in Einzelfällen von einer Frequenz von über 100 Hitzewallungen und 50 Episoden mit Nachtschweiß, und das allein pro Woche. Dies hat einen negativen Einfluss auf den Schlaf mit entsprechenden Folgen des Schlafmangels und geht in der Konsequenz mit weiteren Beschwerden sowohl im privaten als auch im beruflichen Alltag einher. All dies beeinflusst die Lebensqualität und das alltägliche Leben der Patientinnen in erheblichem Maße. Insgesamt wird die Symptomatik daher auch als schwerwiegend empfunden.

Bezüglich der Versorgungssituation stellt gemäß der Leitlinie für Patientinnen, die für eine Hormontherapie infrage kommen, diese auch den Therapiestandard dar. Für diese Teilpopulation wurde weder im Dossier noch in der Stellungnahme ein Zusatznutzen beansprucht. Der Großteil der Patientinnen kommt in diesem beratungsintensiven Indikationsgebiet allerdings nicht für eine Hormontherapie in Frage, weil sie beispielsweise Kontraindikationen aufweisen oder sich nach ärztlicher Beratung explizit gegen diese entscheiden. Für diese Teilpopulation gab es bis zur Zulassung von Fezolinetant weder eine zugelassene noch eine wirksame Behandlungsoption.

Nun steht für diese Patientinnen erstmalig eine nicht-hormonelle, sichere und hochwirksame Behandlungsoption zur Verfügung. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in einem umfangreichen Studienprogramm anhand von vier RCT und mehr als 2.000 Patientinnen untersucht. Bei Fezolinetant handelt es sich somit um eine echte Sprunginnovation, die den betroffenen Patientinnen einen erheblichen Therapiefortschritt ermöglicht.

Gehen wir nun zu Punkt 2 über: Warum ist das umfangreiche Evidenzpaket zu Fezolinetant bewertungsrelevant? Im eingereichten Dossier wurde das Nicht-Infragekommen für eine Hormontherapie anhand von vier Kategorien definiert. Dieses Nicht-Infragekommen für eine Hormontherapie galt als erfüllt, wenn mindestens eine dieser Kategorien oder mehrere Kategorien gleichzeitig bei einer Patientin erfasst wurden. Unter Berücksichtigung der vier randomisierten kontrollierten Studien wurde im Dossier ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde diese umfassende und relevante Evidenz hauptsächlich aufgrund der verwendeten Operationalisierung für das Nicht-Infragekommen für eine Hormontherapie nicht berücksichtigt. Während drei der vier Kategorien akzeptiert wurden, ist gemäß IQWiG das Kriterium eines alleinigen Auftretens eines Risikofaktors ohne weitere Nutzen-Risiko-Abwägung nicht adäquat operationalisiert.

Im Rahmen der Stellungnahme wurden daher alle Patientinnen anhand der vier Kategorien für das Nicht-Infragekommen analysiert; nachfolgend wurde aufgeschlüsselt, bei welchen Patientinnen nur eine oder aber mehrere der genannten Kategorien gleichzeitig zutrafen. So wurde bei 71 der 452 Patientinnen der AMNOG-Studie DAYLIGHT, was einem Anteil von 15,7 Prozent entspricht, das alleinige Kriterium eines Risikofaktors ohne individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung kodiert. Damit besteht für diese Patientinnen die Möglichkeit, potenziell für eine Hormontherapie infrage kommen zu können.

In den umfassenden Analysen zur Stellungnahme wurden diese Patientinnen ausgeschlossen, damit die Kritik vollumfänglich adressiert und die methodischen Unklarheiten beseitigt. Die nachgereichten Daten untermauern den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Fezolinetant, sind bewertungsrelevant und daher auch in die Ableitung zum Zusatznutzen einzubeziehen.

Last but not least zu Punkt 3: Welche Vorteile ergeben sich durch die Behandlung mit Fezolinetant? In den vorgelegten Daten zum Dossier und der Stellungnahme zeigen sich konsistente und durchweg signifikante Effekte zugunsten von Fezolinetant. VMS konnten nicht nur in ihrer Schwere, sondern auch in der Häufigkeit, dargestellt anhand verschiedener Schwellenwerte, in erheblichem Ausmaß reduziert werden. Die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Verbesserung war im Vergleich zu Placebo teils doppelt so hoch oder höher. Darüber hinaus konnten klinisch relevante Verbesserungen in Bezug auf Schlafstörungen, Arbeitsproduktivität und Aktivität im Alltag sowie auf die Lebensqualität erzielt werden.

Die hohe Wirksamkeit von Fezolinetant, die unmittelbar nach Behandlungsbeginn einsetzt, das heißt bereits ein bis zwei Tage danach, geht dabei nicht zulasten der Sicherheit. Das Nebenwirkungsprofil liegt auf Placeboniveau.

Lassen Sie mich abschließend noch einmal kurz zusammenfassen: Fezolinetant deckt als erste und derzeit einzige nicht-hormonelle Behandlungsoption die Versorgungslücke bei Patientinnen, die nicht für eine Hormontherapie infrage kommen. Die hohe Wirksamkeit bei sehr gutem Sicherheitsprofil konnte anhand eines umfangreichen Evidenzpaketes nachgewiesen werden. Die Kritik im Rahmen der Stellungnahme wurde vollständig adressiert, sodass das Evidenzpaket als bewertungsrelevant zu beurteilen und in die Ableitung des Zusatznutzens einzubeziehen ist. Aus unserer Sicht ergibt sich in der Gesamtschau und insbesondere unter Berücksichtigung der Robustheit der Evidenzlage ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen und stehen Ihnen gerne für Ihre Fragen zur Verfügung. – Ganz herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Felder, für diese Einführung. Es ist wirklich schade, dass erst jetzt aus dem Stellungnahmeverfahren heraus die in der Tat sehr umfangreichen Daten vorgelegt worden sind, weil sie nun den Stellungnehmern nicht bekannt sind und wir deshalb ein Stück weit eben auch diskutieren müssen, ohne dass alle die neuen Daten kennen, die möglicherweise ja dann auch noch angeschaut werden müssen.

Meine erste Frage geht an die Kliniker. Es ist aufgefallen, dass sich in den Studien nicht nur für den Fezolinetant-Arm, sondern auch für den Placeboarm eine Reduktion der vasomotorischen Symptome gezeigt hat. Gibt es dafür eine mögliche Erklärung, mit der man das irgendwie plausibel machen kann?

Zweitens stellt sich eine Frage, die aber jetzt teilweise auch durch das Stellungnahmeverfahren und durch die nachgereichten Unterlagen möglicherweise schon in einem anderen Licht diskutiert werden muss. Aber in den Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 beträgt die direkt vergleichende Behandlungsphase jeweils nur zwölf Wochen. Wie sehen Sie das aus klinischer Sicht? Lassen sich innerhalb dieses kurzen Zeitraums bereits Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten ableiten? Diese Frage ginge also an die Vertreter der AkdÄ oder an Herrn Professor Kiesel, Frau Dr. Schwenkhagen oder Frau Dr. Schaudig. – Wer kann dazu etwas sagen, wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte melden Sie sich im Chat oder heben Sie die Hand. – Ich sehe jetzt eine Wortmeldung von Frau Dr. Schaudig.

Frau Dr. Schaudig (DMG): Zuerst vielen Dank, dass ich hier auch dabei sein kann. – Der Placeboeffekt ist eigentlich in allen Studien auch mit einer Hormonersatztherapie deutlich sichtbar. Er liegt in aller Regel zwischen 30 und 40 Prozent. Das heißt, das kennen wir aus anderen klinischen Studien auch zu Medikamenten, die zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden bereits zugelassen sind. Das ist also eindeutig aus meiner Sicht ein zu erwartender Effekt und auch nicht ungewöhnlich.

Die zweite Frage bezog sich darauf, ob man nach zwölf Wochen schon etwas sagen kann. Das kann man in aller Regel schon, weil wir auch zum Beispiel beim Einsatz von Östrogenen, also einer Hormonersatztherapie, in aller Regel bereits nach zwei Wochen einen Effekt auf die

Symptomatik sehen, der sich dann natürlich bei längerer Dauer auch manifestiert. Aber ich würde sagen, ein Zeitraum von zwölf Wochen ist aus klinischer Sicht absolut aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schaudig. – Mich irritiert es wirklich: Ein Placeboeffekt von 30 bis 40 Prozent auch in anderen Studien? – Gut, ich sehe Nicken.

Frau Dr. Schaudig (DMG): Ja, das ist so. Ich bin gespannt, was die anderen Kolleginnen und Kollegen dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Professor Kiesel.

Herr Prof. Dr. Kiesel (DGGEF): Vielen Dank für diese Runde. Ich hatte in meiner Stellungnahme bereits zu dem Punkt ausgeführt, den Sie, Herr Professor Hecken, als Erstes genannt haben, nämlich zur Frage des hohen Placeboeffektes. Zu den hormonellen Studien hat bereits Frau Dr. Schaudig gesagt, dass wir das ja kennen, dass das immer wieder in diesem Ausmaß, wie sie es nannte, auftritt.

Ich habe aber die Literatur noch mal auch in Bezug auf die nicht-hormonellen Präparate, worum es ja hier geht, durchgesehen. Hier geht es ja eigentlich um die nicht-hormonellen Präparate, und da ist es sogar noch höher. Beispielsweise hatte ich Ihnen auch eine Literatur geschickt, wo es um Paroxetin geht, also ein nicht-hormonelles Präparat, was auch zumindest teilweise einen Effekt auf die vasomotorischen Symptome hat. Da habe ich jetzt die wichtige Kennzahl für diesen Placeboeffekt. Es zeigt sich: 68 bis 79 Prozent der Gesamtwirkung bei Paroxetin ist placebobedingt.

Es ist also erkennbar, dass es hier natürlich eine hohe Erwartungshaltung gibt, und das ist schon mal ein bisschen die Erklärung. Wir kennen ja die Hormonangst bei Patienten durch die Vielzahl der Studien, die zu dieser Angst geführt haben, sodass Patienten, denen angeboten wird, das nicht-hormonell anzugehen, bereits eine sehr hohe Erwartungshaltung mitbringen. Zusätzlich zu der bekannten hohen Placebowirkung bei den hormonellen Präparaten kommt wahrscheinlich bei diesen nicht-hormonellen Medikamenten noch ein zusätzlicher Effekt hinzu, sodass man eben von vornherein die Erwartungshaltung dieser hormonellen Placebostudien übertrifft. Das ist so die Bedeutung zur Placebo-Wirkung. Das ist in der Literatur gut belegt, und ich hatte Ihnen bei dieser Literatur vom letzten Jahr von Rhodes et al. diese Daten, die ich Ihnen gerade genannt habe, auch noch mal mitgeteilt.

Kurz noch zu der Frage hinsichtlich der 12 Wochen. Es ist schon klar – das wurde von Herrn Felder auch schon gesagt –, dass die Wirkung bereits sehr schnell einsetzt. Das ist bei der hormonellen Therapie auch schon ziemlich schnell der Fall, sodass man bereits ganz frühzeitig erkennen kann, ob hier tatsächlich eine Wirkung vorliegt und ob die Patientin das auch haben möchte. Genau: Nach 12 Wochen bestelle ich zum Beispiel meine Patientinnen, um mit ihnen die Fortführung zu diskutieren. Ich habe und auch die Patientin selbst hat dann bereits die Erkenntnis, ob diese Therapie toleriert wird und auch wirksam ist. Insofern kann man diese Kurzstudie, wenn man das so bezeichnen will, auch schon als Basis nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kiesel. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Dr. Paulus von der AkdÄ.

Herr Dr. Paulus (AkdÄ): Ich darf mich wegen des Placeboeffektes meinen Vorrednern anschließen. Ganz kurz vielleicht auch von unserer Seite der AkdÄ Folgendes zur Frage des Nebenwirkungsprofils: Auf der einen Seite haben wir hier eine sehr überschaubare Studiendauer von 12 und 24 Wochen. Wir wissen auf der anderen Seite: Leberwertveränderungen sollen – da hat sich die FDA in den USA deutlich positioniert – in einem Intervall von drei Monaten durch Leberwertkontrolle erhoben werden. Daher würde man sich über einen etwas längeren Beobachtungszeitraum freuen, um die Nebenwirkungsprofile bezüglich zum Beispiel Leberwertveränderungen und auch Neoplasien, die auch in einem *Lancet*-Artikel nochmals zumindest artikuliert wurden – Kausalität fraglich,

alles unbestritten –, betrachten zu können. Dennoch müsste man sich über die Studiendauer, über die Beobachtungsdauer sicherlich noch etwas mehr Gedanken machen.

Wir haben hier in den Studien auch ein sehr selektiertes Patientengut. Wir haben uns zum Beispiel gewundert: Bei Hyperlipidämien kann man sich noch fragen, denn in HRT-Fachinformationen ist es ja nun nicht so streng als Kontraindikation formuliert. Dazu müsste man sich vielleicht auch noch mal Gedanken machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Paulus. – Frau Dr. Schwenkhagen.

Frau Dr. Schwenkhagen (DMG): Meine Äußerung betrifft noch einmal Ihre Frage, ob die 12 Wochen ausreichend sind. Wenn man sich die klinischen Daten zur HRT anguckt, dann sieht man in den Studien sehr schön, dass man einen Effekt hat, der relativ schnell anfängt und dann selbst im Niedrigdosisbereich kontinuierlich bis zu etwa zwölf Wochen häufig einfach besser wird. Man sieht einfach so: Es fängt an, dann wird es immer besser, und nach zwölf Wochen – genau das hat Herr Professor Kiesel eben auch schon adressiert – ist so der Zeitpunkt, zu dem wir unsere Patientinnen klassischerweise einbestellen, um zu sehen: Ist diese Therapie effektiv? Dann können wir entscheiden, ob wir den Weg, den wir eingeschlagen haben, weiter beschreiten.

Von daher ist es ein Effekt, den wir absolut aus der HRT so kennen, und deshalb finde ich, dass die vorgelegten Daten absolut zu dem passen, was wir schon kennen. Ich halte sie für aussagekräftig. Zudem kann man in den 24-Wochen-Daten sehr schön sehen, dass der Effekt dann auch erhalten bleibt, wie auch in den 52-Wochen-Daten, wobei das nicht der primäre Endpunkt war; vielmehr ging es dabei um das Risikoprofil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schwenkhagen. – Dann schaue ich jetzt in die Runde: Gibt es Fragen seitens der Bänke oder der Patientenvertretung, wer möchte? – Keiner. – Doch, Frau Preukschat vom IQWiG; bitte schön.

Frau Dr. Preukschat: Ich will zunächst noch einmal bestätigen, dass uns jetzt tatsächlich für die Bewertung geeignete Daten vorliegen. Wir hatten in der Dossierbewertung umfangreich beschrieben, dass einfach unklar war, ob 80 Prozent der Population wirklich die Kriterien für die Fragestellung 2 erfüllen. Diese Fragestellung beinhaltet ganz explizit auch die Vorgabe, dass hier eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung gegen die Therapie und dann auch eine Entscheidung stattgefunden hat.

Das hat der pharmazeutische Unternehmer also adressiert; vielen Dank. Er hat die Patienten herausgerechnet, die in diese Kategorie „Risikofaktor“ fallen, bei der wir Unsicherheiten gesehen haben. Wir haben jetzt für die DAYLIGHT und auch für die SKYLIGHT 1 und 2, die wir für zu kurz halten, geeignete Daten, also für alle drei Studien. Die Größe der Teilpopulation schwankt um die 80 Prozent, mal etwas darunter, mal etwas darüber.

Als ersten Punkt würde ich gerne ansprechen, dass uns nunmehr für die Bewertung, hinsichtlich derer ich jetzt gerne ausgehe, dass wir damit vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt werden, noch wenige Details fehlen, die ich jetzt gerne anführen würde. Beginnen würde ich gerne mit dem Endpunkt „Schlafbezogene Beeinträchtigung“; das ist der PROMIS SRI SF 8a. Da haben Sie eine Responderanalyse vorgelegt und beschreiben, dass das Response-Kriterium, also die 15 Prozent, 7,05 Punkten entspricht, glaube ich. Aus unserer Sicht müsste das Kriterium 7,5 Punkte lauten. Wir vermuten, dass Sie hier fälschlicherweise die Skalenspannweite eines anderen PROMIS-Fragebogens herangezogen haben. Vielleicht könnten Sie das noch mal prüfen.

Der zweite Punkt ist, dass wir gerne Auswertungen für die SOC „Gutartige maligne und nicht spezifizierte Neubildungen“ hätten, auch jetzt für diese modifizierte Population für die drei Studien. Diese Auswertungen liegen uns nicht vor – sie sind auch schon im Hinblick darauf angesprochen worden, dass es hier Unsicherheiten gibt –, und sie wollen wir uns natürlich angucken.

Dritter und letzter Punkt: Uns fehlen Angaben zur Anzahl der Patientinnen mit Studienabbruch; vielleicht gab es da auch keine. Vielleicht könnten Sie das auch noch mal prüfen.

Das wären ansonsten die Anmerkungen von meiner Seite. Wir sind dann auch in der Lage, eine Bewertung in einem möglichen Addendum vorzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann der pU unter der hypothetischen Voraussetzung, dass die von Frau Preukschat in den Raum gestellte Beauftragung durch den G-BA erfolgt, zu den drei adressierten Punkten vielleicht schon einmal etwas sagen?

Frau Dr. Julian (Astellas): Zum ersten Punkt, zu dem PROMIS SRI SF 8a: Das müssten wir noch mal prüfen. Das schauen wir uns an und reichen es natürlich dann nach. Es kann sein, dass uns das mit der Skalenspannweite untergegangen ist. Dieser Fragebogen ist ja auch nur in den Studien SKYLIGHT 1 und 2 zur Datenerhebung eingesetzt worden, nicht aber in der DAYLIGHT-Studie.

Der zweite Punkt betraf die Auswertung der SOC „Neoplasien“. Das hatten wir jetzt in den neuen Daten nicht drin, weil das unterhalb des Schwellenwertes war. Das können wir uns aber natürlich auch noch mal anschauen. Es sind definitiv keine statistischen Unterschiede aufgetreten; ansonsten hätten wir das direkt mit eingereicht. Aber das können wir selbstverständlich noch mal im Detail anschauen. Auch bei den Studienabbrüchen ist nichts aufgefallen, aber schauen wir einfach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; danke schön, Frau Dr. Julian. – Jetzt hat sich Frau Ludwig vom GKV-SV gemeldet.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe erst einmal zwei Fragen an die klinischen Stellungnehmer. – Zum einen haben Sie eben gesagt, dass Sie in der Regel nach zwölf Wochen Ihre Patientinnen wieder einbestellen, weil Sie dann den Therapieeffekt sehen. Jetzt ist die Frage: Wenn der Therapieeffekt nach zwölf Wochen eingetreten ist, bleibt er in der Regel dann auch, oder verändert sich auch nach zwölf Wochen noch mal etwas? Wird es dann noch besser, bleibt das dann gleich, oder wird es womöglich auch wieder schlechter, gibt es also nur einen vorübergehenden Effekt?

Die zweite Frage richtet sich noch einmal speziell an die AkdÄ. Sie sind eben schon einmal kurz auf die Nebenwirkungen eingegangen. Wir haben ja hier die Behandlung nicht unbedingt einer sehr schwerwiegenden Erkrankung, sondern eher einer Symptomatik, die vor allem die Lebensqualität von Patientinnen beeinträchtigt, und in diesem Zusammenhang spielen natürlich die Nebenwirkungen eine große Rolle. Vor allem sprachen Sie jetzt über die Neoplasien. Sie hatten in Ihrer schriftlichen Stellungnahme etwas zu Ein-Jahres-Daten gesagt. Jetzt ist hier die Frage: Welchen Zeitraum würden Sie als notwendig ansehen, um wirklich etwas zu den Nebenwirkungen aussagen zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Frau Dr. Schwenkhagen, ich vermute, zu der Frage, ob der Effekt unverändert bleibt oder es dabei nach einem Jahr entweder ein Nachlassen oder einen sich verstärkenden Effekt gibt. – Bitte schön, Frau Dr. Schwenkhagen.

Frau Dr. Schwenkhagen (DMG): Im klinischen Alltag kann man schon sehr gut sagen, dass ich dann, wenn eine Patientin nach zwölf Wochen auf die dann gewählte Dosis anspricht, nicht damit rechnen muss, dass der Effekt später plötzlich dramatisch nachlässt.

Je nach Phase der Wechseljahre kann es sein, dass ich die Dosierung trotzdem im Verlauf adjustiere, anpasse, vielleicht mit der Östrogendosis dann im Verlauf auch ein bisschen nach unten gehe, weil die Patientin weniger Hormone braucht. Aber es ist schon sehr gut, wenn ich nach zwölf Wochen sehe, es gibt ein Ansprechen; dieses Ansprechen ist das, was ich haben will.

Und wenn ich kein Ansprechen habe, dann muss ich mir überlegen: War die Dosis zu niedrig, habe ich irgendwie die Diagnose falsch gestellt, was auch immer? Aber wenn ich nach zwölf Wochen ein Ansprechen habe, dann ist das der Effekt, den ich haben möchte, und der hält auch in der Regel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bekommt Frau Einhart von der AkdÄ das Wort.

Frau Dr. Einhart (AkdÄ): Ich nehme Bezug auf die Frage zu den Nebenwirkungen. Wir haben eine Mindestdauer von einem Jahr gefordert. Es ist klar, dass bei diesen spät auftretenden unerwünschten Wirkungen im Idealfall sogar Daten über mehrere Jahre hinweg erforderlich wären.

Aber unser Kritikpunkt war, abgesehen von der Dauer, auch ganz stark diese erhebliche Selektion der Patientinnen. In den SKYLIGHT-Studien wurden 60 Prozent der Frauen ausgeschlossen; das ist eine enorme Zahl. Wir haben eine umfassendste gynäkologische Untersuchung vor Studieneinschluss, inklusive Endometriumbiopsie, was in der Praxis bei keiner der Patientinnen erfolgen wird, die für diese Therapie infrage kommt. Wir haben zu den Frauen, die in dem Anwendungsgebiet sehr wichtig sind – also zu denjenigen mit den klaren Kontraindikationen wie anamnestisch vorgekommene östrogenabhängige Karzinome, wie kardiovaskuläre Erkrankungen –, keinerlei Daten, gar nichts. Es ist schon sehr bedenklich, dann zu sagen, dass wir die Sicherheit gerade bei Neoplasien in dieser breiteren Zielgruppe irgendwie einschätzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Astellas; ich weiß nicht, wer es ist.

Herr Dr. Felder (Astellas): Wir würden gerne noch einmal auf das Thema Neoplasien und auch auf die Leberwerte Bezug nehmen. Dazu übergebe ich einfach an meine Kollegin Frau Hoffmann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Hoffmann.

Frau Hoffmann (Astellas): Ich möchte zuerst auf das Thema Lebererkrankungen eingehen. Wir haben uns das ganz genau angeschaut und können sagen, dass Fezolinetant keine medikamenteninduzierten Lebererkrankungen hervorruft. Wir haben uns die Inzidenz erhöhter Leberfunktionswerte angeschaut und sehen erhöhte Transaminasen über das Dreifache des oberen Normbereichs in 1 Prozent des Placeboarms und in 2 Prozent des 50-mg-Fezolinetant-Arms. Wir sehen aber keinen einzigen Fall von medikamenteninduzierten Leberschädigungen. Diese Erhöhungen der Transaminasen waren hauptsächlich asymptomatisch. Sie folgten keinem Muster. Sie waren intermittierend oder vorübergehend und kamen auch entweder während der Behandlung oder nach Absetzen zum Ausgangswert zurück.

Wir haben uns auch die Daten aus den USA angeguckt; da ist das Medikament bereits seit Mai letzten Jahres auf dem Markt, und da gibt es eine Auflage von der Behörde, diese Leberwerte zu kontrollieren: Man sieht keine Signale. Wir haben uns das ganz genau angeguckt. Die EMA hat uns keine Auflage gemacht. Dennoch schauen wir uns das natürlich im Langzeitverlauf an, und es wird auch Real-World-Daten geben. Wir werden da Erhebungen machen. Das machen die USA, und wir werden das auch in Deutschland machen. Selbstverständlich gucken wir uns das Langzeitprofil von Fezolinetant dann in der Anwendung nochmals an.

Weiter kam der Punkt mit den Neoplasien auf, mit dem vermeintlichen Krebsrisiko. Astellas hat das ohnehin schon in den Studien geprüft, hat sich dann aber aufgrund dieser *Lancet*-Publikation noch einmal die Raten der Neoplasien sowohl der Phase-II- als auch der Phase-III-Studien im Detail angeschaut und diese Analysen mit Merkmalen aus Literaturübersichten zu karzinogenen oder epidemiologischen Aspekten kombiniert. Es gab dazu mittlerweile auch noch einmal eine separate Publikation im *Lancet*. Man muss aber sagen, in Anbetracht der kurzen Latenzzeiten – viele Diagnosen wurden schon nach 72 Tagen, nach 79, 97 bzw. 122 Tagen erhoben – waren die Tumorraten sehr heterogen. Die Patienten hatten teilweise

auch eine Vorgeschichte von Neoplasien oder eben Risikofaktoren. Deswegen können wir sagen: Eine Arzneimittelwirkung wird nicht gesehen und nicht unterstützt. Die FDA kam ebenfalls zu dem Schluss, dass die Inzidenzrate innerhalb der normalen Hintergrundrate von Krebs liegt, wenn man in Betracht zieht, dass acht der Patienten schon eine maligne Vorerkrankung hatten. Insgesamt zeigt sich also mit einer methodisch korrekten Analyse der vorliegenden Daten kein Hinweis für ein durch die Behandlung mit Fezolinetant erhöhtes Risiko einer Krebserkrankung.

Hinsichtlich der Kritik der AkdÄ bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse muss ich Sie korrigieren. Wir hatten in den SKYLIGHT-Studien und auch in der DAYLIGHT-Studie um die 20 Prozent Patientinnen, die Hypertension hatten; sie mussten allerdings gut eingestellt sein. Diese Patientinnen sind also in den Studien enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat Frau Dr. Schaudig von der Deutschen Menopause Gesellschaft das Wort. – Bitte schön, Frau Dr. Schaudig.

Frau Dr. Schaudig (DMG): Ich will das bekräftigen, was Frau Schwenkhagen gesagt hat, nämlich dass der Effekt, wenn er nach zwölf Wochen da ist, in aller Regel anhält. Das war ja auch eine durchaus berechtigte Frage. Aber meines Wissens hat sich in den Studien ebenfalls gezeigt, dass auch bei längerer Anwendung als zwölf Wochen der Effekt erhalten blieb. Auch in den Studien hat man also nicht gesehen, dass der Effekt nachließ, was ja eine wichtige Frage hinsichtlich des Aspekts ist, wie viel Placebowirkung dabei ist. Dabei hat sich gezeigt, dass der Effekt auf die Hitzewallungen – das ist ja die Hauptindikation, um die es geht –, also der Effekt auf die vasomotorischen Symptome auch nach sechs Monaten anhält.

Eine Kleinigkeit möchte ich noch zu dem Risiko von Neoplasien anmerken. Auch da verstehe ich völlig die Bedenken oder die Kritik. Wenn ich das richtig erinnere, haben sich aber zum Beispiel gerade hinsichtlich der Karzinome oder Neoplasien, vor denen Patienten sich besonders fürchten, insbesondere das Mammakarzinom, meines Wissens keine Auffälligkeiten gezeigt. Das waren sehr heterogene Neoplasien, übrigens auch viele prä-maligne, die man eigentlich auch gar nicht mit einer Hormonersatztherapie zum Beispiel in Verbindung bringt. Ich glaube, gerade das Karzinom, vor dem die Patienten am meisten Angst haben, nämlich das Mammakarzinom, war in dem Fall gar nicht betroffen. Das muss man einfach noch einmal sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe noch zwei Nachfragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben jetzt gerade ausgeführt, dass Sie auch viele Patienten mit Risikofaktoren in der Studie hatten. Dazu folgende Nachfragen: Erstens. Warum wurden schon während des Screenings in den Studien so viele Patientinnen ausgeschlossen? Das waren ja ungewöhnlich viele, 40 Prozent oder auch in den SKYLIGHT-Programmen bis zu 60 Prozent der Studienteilnehmerinnen, glaube ich. Das ist durchaus ungewöhnlich viel.

Zweitens. Warum wurden dann nur 11 Prozent Patientinnen mit Kontraindikationen tatsächlich eingeschlossen? Das wäre hier eigentlich sehr interessant gewesen. Die interessanten Patientinnen sind ja diejenigen, die tatsächlich nicht für eine Hormonersatztherapie infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Frau Hoffmann.

Frau Hoffmann (Astellas): Auf diese Frage gehe ich gerne ein. Sie haben völlig recht. Wir hatten sehr, sehr viele Screen Failures. Das ist aber in diesem Anwendungsgebiet gar nicht so ungewöhnlich. Wir haben das in Studien mit Bazedoxifen auch gesehen, und Sie sehen das auch in den Studien von BAYER. Diese Rate an Screen Failures ist hoch. Das waren bei uns zum Beispiel in der SKYLIGHT 1 350 Patienten, die eben das Einschlusskriterium von mindestens sieben Hitzewallungen am Tag oder 50 in der Woche gar nicht erfüllten. Außerdem gab es 290 Patienten, die gar nicht bereit waren, eine solch lange Studiendauer mitzumachen, und bei 125 – das ist jetzt nicht so viel – war der Blutdruck nicht gut eingestellt und eben zu hoch,

weswegen sie nicht eingeschlossen werden konnten. Wir sehen also über die Studien hinweg, dass eben die Screen-Failure-Rate darauf zurückzuführen war, dass viele Patienten zwar dachten, sie hätten zu viele Hitzewallungen, dies aber gar nicht so war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, Nachfrage?

Frau Dr. Ludwig: Ja. – Ich glaube, zu dem zweiten Punkt meiner Frage hatten Sie noch nichts gesagt. Vielen Dank schon mal für die Antwort zu den Kontraindikationen.

Können Sie noch etwas dazu sagen, warum nur sehr wenige Patienten mit Kontraindikationen eingeschlossen waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Hoffmann (Astellas): Das wissen wir nicht, warum das so ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Okay, ja; dann muss ich mich damit zufriedengeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen, bitte! – Ach so, ja, Entschuldigung. Ich sehe es jetzt gerade: Frau Dr. Einhart, AkdÄ, hatte sich gemeldet.

Frau Dr. Einhart (AkdÄ): Ich wollte nur mal kurz kommentieren. Der Umstand, warum so wenige Patientinnen mit Kontraindikationen dabei waren, ergibt sich direkt aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien. Dadurch, dass Patientinnen mit Malignomen in der Vorgeschichte ausgeschlossen wurden, dadurch, dass diese umfangreiche Prädiagnostik lief und der Blutdruck eben bei 130 sein musste, hat man natürlich sehr viele Patientinnen ausgeschlossen, die in die Kategorie „Kontraindikation“ gefallen wären. Also, das ist die direkte Folge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Anmerkungen, Wortmeldungen? – Ich sehe noch mal Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Also, wenn sonst niemand fragt, frage ich einfach noch mal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay.

Frau Dr. Ludwig: Es wäre eine weitere Frage von mir, ebenfalls an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie noch eine Studie auch im Vergleich zur Hormonersatztherapie planen, weil es prinzipiell ja auch für Patientinnen zugelassen ist, für die eine Hormonersatztherapie infrage kommt; das wäre ja die andere Patientengruppe. Natürlich wäre es auch interessant, eine vergleichende Studie zu haben, vor allem, weil auch sehr viele Patientinnen jetzt hier in Ihren Studien sind, die prinzipiell dafür geeignet sind und sich nur dagegen entschieden haben. Und um eine wirkliche Entscheidung treffen zu können, wäre es für die Patientin natürlich auch schön, vergleichende Daten zu haben. Ist da irgendetwas geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hoffmann, Sie haben gelächelt. Ist das eine Wortmeldung?

Frau Hoffmann (Astellas): Ja, dazu nehme ich gern Stellung. – Hormonersatztherapie ist in diesem Anwendungsgebiet der Goldstandard – darüber braucht man gar nicht zu diskutieren –, und das wird auch so bleiben. Patientinnen, die für eine Hormonersatztherapie infrage kommen, sollen das auch nehmen; sie sind damit bestens versorgt. Wir planen also nicht, eine Studie für diese Patientinnen zu machen, sondern unser Anwendungsgebiet sind diejenigen Patientinnen, die für Hormonersatztherapie eben nicht infrage kommen.

Wir haben allerdings eine ganz andere Studie in einer unseres Erachtens sehr wichtigen Indikation geplant: Das sind die Patientinnen mit Brustkrebs, die sich im Moment in Behandlung befinden. Diese Studie startet noch im Juni in Kanada und wird dann global ausgerollt. Das wäre eine Studie, die wir tatsächlich noch machen. Aber einen Head-to-Head-Vergleich zum Hormonersatz werden wir nicht machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig: Frage beantwortet, Nachfrage?

Frau Dr. Ludwig: Nein. – Vielen Dank; das waren alle Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt warte ich noch vier Sekunden. – Es meldet sich niemand mehr; dann sind alle Fragen beantwortet.

Jetzt nur an den pU: Frau Preukschat hatte eben noch die drei Fragestellungen adressiert, bei denen es Klärungsbedarf gibt. Bitte schicken Sie die Dinge, sofern vorhanden, bis Freitag, damit wir hier nicht unbotmäßig Zeit vergeuden. Das ist also ganz, ganz wichtig. – Dann gebe ich Ihnen, Herr Felder, oder sonst jemandem vom pU noch einmal die Möglichkeit eines kurzen Fazits.

Herr Dr. Felder (Astellas): Vielen Dank. Das übernehme ich auch sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir möchten uns für die gute Diskussion bedanken, die wir gerade geführt haben. Ich denke, es waren wichtige Fragen dabei, die insbesondere die eingereichte Evidenz und das umfangreiche Datenpaket zur Beurteilung des Zusatznutzens von Fezolinetant adressiert haben.

Ich möchte noch einmal hervorheben, dass mit Fezolinetant nun erstmalig ein nicht-hormoneller Wirkstoff zur Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, zur Verfügung steht. Wir sprechen bei Fezolinetant also über eine echte Sprunginnovation und sind davon überzeugt, dass der hohe medizinische Bedarf und die klinische Relevanz der unter Fezolinetant erzielten Ergebnisse auch den damit verbundenen eindeutigen und bis dato nicht dagewesenen Therapiefortschritt untermauern.

Lassen Sie mich vielleicht noch einmal kurz auf Folgendes zurückkommen: Ja, wir haben in dieser Indikation einen hohen Placeboeffekt; aber gerade in den Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 zeigte sich nach dem Wechsel der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase nach zwölf Wochen, nach dem Wechsel von Placebo auf Fezolinetant, noch mal ein sehr, sehr deutlicher Effekt. Hiermit wird noch einmal die sehr starke Wirksamkeit des Produktes untermauert.

Sowohl mit der eingereichten Evidenz im Nutzendossier als auch mit der Fokussierung auf die Studie DAYLIGHT im Rahmen der Stellungnahme sind unseres Erachtens die Kritikpunkte adressiert worden; diese liefern insgesamt ein starkes Evidenzpaket. Aus unserer Sicht ergibt sich damit für die Patienten, die nicht für eine Hormontherapie infrage kommen, ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. – Ganz herzlichen Dank und einen schönen Resttag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank, Herr Felder. – Herzlichen Dank an die Kliniker und die Vertreter der AkdÄ, die uns heute Fragen beantwortet haben, Danke auch an das Team von Astellas. Wir werden das natürlich zu werten haben, müssen uns eben die nachgereichte Evidenz anschauen und werden dann im Lichte der heutigen Anhörung eine Bewertung treffen.

Damit können wir diese Anhörung schließen. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:44 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-090 Fezolinetant

Stand: Juni 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Fezolinetant

[für die Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fezolinetant	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: Fezolinetant ist indiziert für die Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause.
Hormonelle Therapie:	
<p><i>Estrogene (oral und transdermal) als Monopräparat</i> C03CA</p> <p>(konj. Estrogene) C03CA57 Presomen®</p> <p>(Estriol oral) G03CA04 z.B. Oekolp®</p> <p>(Estradiol oral, transdermal) G03CA03 z.B. Estrifam®</p>	<p>Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.</p> <p>Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch 4.4). (FI Presomen®, Stand: August 2017)</p> <p>Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen nach der Menopause. Oekolp-Tabletten 2 mg sind nur zur Anwendung bei hysterektomierten Frauen bestimmt (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor. (FI Oekolp®, Stand: Februar 2018)</p> <p>Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen von postmenopausalen Frauen. Estrifam® ist im Besonderen bei Frauen indiziert, die hysterektomiert wurden und daher keine kombinierte Estrogen/Gestagen Behandlung benötigen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor. (FI Estrifam®, Stand: März 2016)</p>
Tibolon G03CX01	Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt. Bei allen Frauen sollte einer Entscheidung, Liviella zu verschreiben, eine Bewertung der Gesamtrisiken der individuellen Patientin zugrunde

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Liviella®	gelegt werden. Insbesondere bei Frauen über 60 Jahre sollte auch das Schlaganfallrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). (FI Liviella®, Stand: Februar 2016)
Kombination Antiandrogen + Estrogen	
Cyproteron + Estrogen G03HB01 Climen®	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI Climen®, Stand: Februar 2017)
Kombination Gestagen + Estrogen	
Dienogest + Estrogen G03FA15 z.B. Velbienne®	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI Velbienne®, Stand: August 2017)
Drospirenon + Estradiol G03FA17 Angeliq®	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause mehr als 1 Jahr zurückliegt. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI Angeliq®, Stand: Oktober 2016)
Levonorgestrel + Estriol + Estradiol (<i>oral und transdermal</i>) G03FB09 z.B. Cyclo- Progynova®	Hormonsubstitutionstherapie bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI Cyclo-Progynova®, Stand: Februar 2017)
Medroxyprogesteron + Konjugierte Estrogene G03FA12 z.B. Indivina	Zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT) von Östrogenmangelsymptomen bei Frauen mit intakter Gebärmutter, deren Menopause länger als 3 Jahre zurückliegt. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1). Die Erfahrung in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, ist begrenzt. (FI Indivina, Stand: Februar 2016)
Norethisteron +	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren letzte Monatsblutung

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Estradiol
G03FA01
z.B. Activelle®

länger als 1 Jahr zurückliegt. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor. (FI Activelle®, Stand: März 2016)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-090 (Fezolinetant)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 14. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	21
Anhang	22

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ET	Östrogentherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormone Replacement Therapy
HT	Hormone Therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmeta-Analyse
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VMS	Vasomotor symptoms
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Fezolinetant ist indiziert für die Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *vasomotorische Symptome* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.04.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 659 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Formoso G et al., 2016 [2].

Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women

Fragestellung

To evaluate the effectiveness and safety of tibolone for treatment of postmenopausal and perimenopausal women.

Methodik

Population:

- Postmenopausal and perimenopausal women

Intervention/Komparator:

- Tibolone vs. Placebo, oestrogens and/or combined hormone therapy (HT)

Endpunkte:

- Primary outcomes were vasomotor symptoms, unscheduled vaginal bleeding and long-term adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- From inception until 15 October 2015
- [...] we searched the Gynaecology and Fertility Group (CGF) Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase and PsycINFO (from inception), the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and clinicaltrials.gov.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 46 RCTs (n=19,976 women). Most RCTs evaluated tibolone for treating menopausal vasomotor symptoms.
- 18 were multi-centre studies

Charakteristika der Population:

- The mean age of women in most of the selected studies was between 52 and 55 years. In two trials (Cummings 2008; Jacobsen 2012) that selected women older than 60 years of age, researchers observed much higher means, whereas in one trial (Elfituri 2005) on Libyan women with natural or surgical menopause, the mean age of participants was lower (44 years).
- Mean time since menopause ranged from 1.5 to 17 years.
- Follow-up periods ranged from two weeks to four years.

Qualität der Studien:

- Much of the evidence obtained was of low or very low quality. Limitations included high risk of bias in the included trials, very low event rates and potential conflicts of interest. Twenty-six of the studies were financed by drug manufacturers, and another 14 studies failed to disclose their source of funding.
- GRADE Bewertung: siehe Anhang Abbildung 4 und Abbildung 5

Studienergebnisse:

Tibolone versus Placebo: Vasomotor symptoms

- Tibolone was more effective than placebo (standard mean difference (SMD) -0.99, 95% confidence interval (CI) -1.10 to -0.89; eight RCTs; 1,657 women; $I^2 = 96\%$; moderate-quality evidence), but removing trials at high risk of attrition bias attenuated this effect (SMD -0.61, 95% CI -0.73 to -0.49; odds ratio (OR) 0.33, 85% CI 0.27 to 0.41). Siehe Abbildung 1 und Abbildung 2

Referenzen:

Benedek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of ORG OD 14 in climacteric women. *Maturitas* 1987;**Suppl 1**:25–33.

Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, Vincendon P, Bao W, Cheng RJ, et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric* 2012;**15**:12–20.

Hudita D, Posea C, Ceausu I, Rusu M. Efficacy and safety of oral tibolone 1.25 or 2.5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2003;**7**(5):117–25.

Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 2002;**109**(10):1109–14.

Morais-Socorro M, Cavalcanti MA, Martins R, Neto Francisco P, Rezende A, Azevedo G, et al. Safety and efficacy of tibolone and menopausal transition: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gynecologic Endocrinology* 2012;**28**:483–7.

Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006;**13**(6):917–25.

* Ziaei S, Masoumi R, Faghihzadeh S. Comparing the effects of continuous hormone replacement therapy and tibolone on the genital tract of menopausal women. A randomized controlled trial. *Journal of Reproduction and Infertility* 2010;**11**(3):183–7.

Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric* 2010;**13**:147–56.

* *Indicates the major publication for the study*

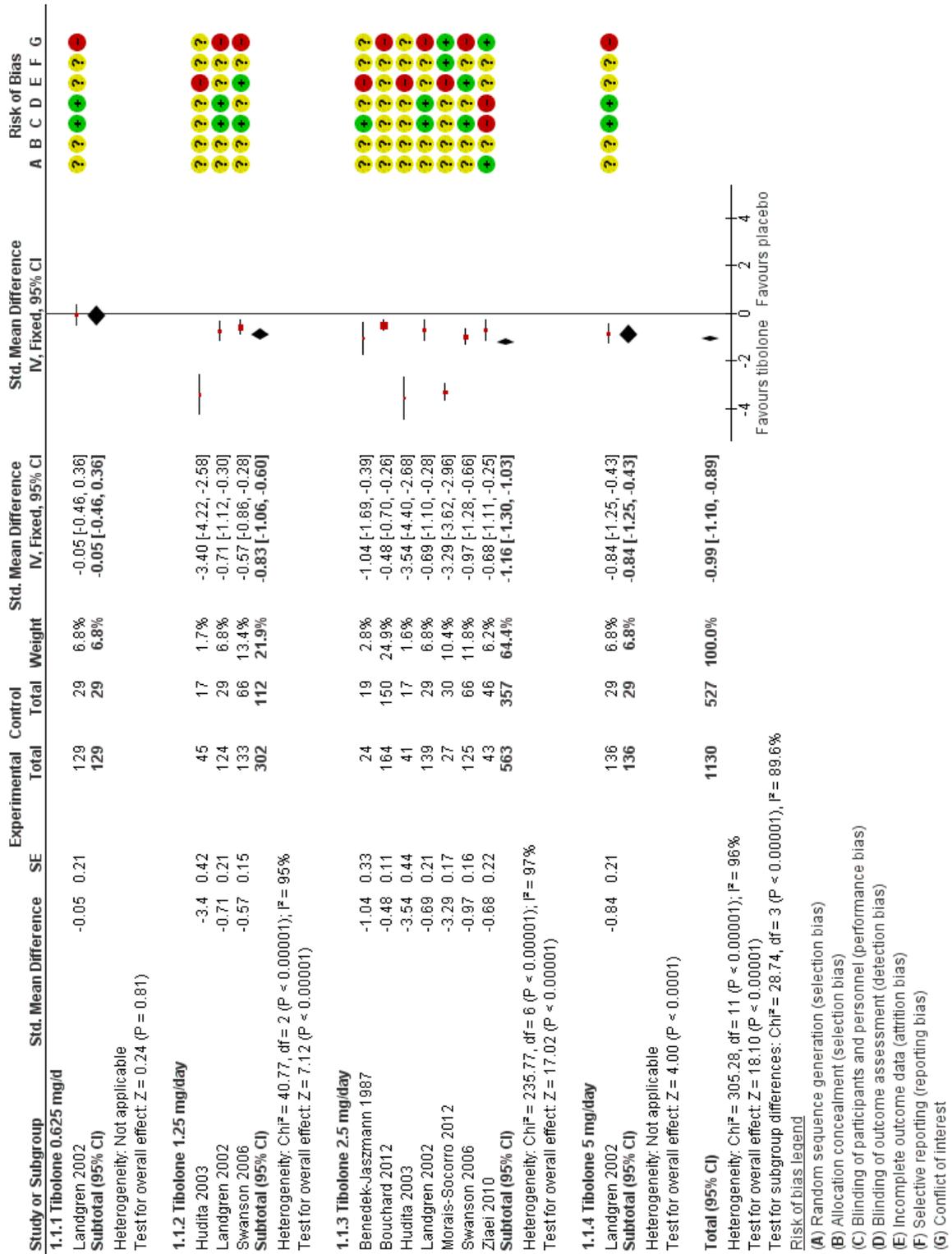


Abbildung 1: Tibolone versus placebo, outcome: 1.1 Vasomotor symptoms

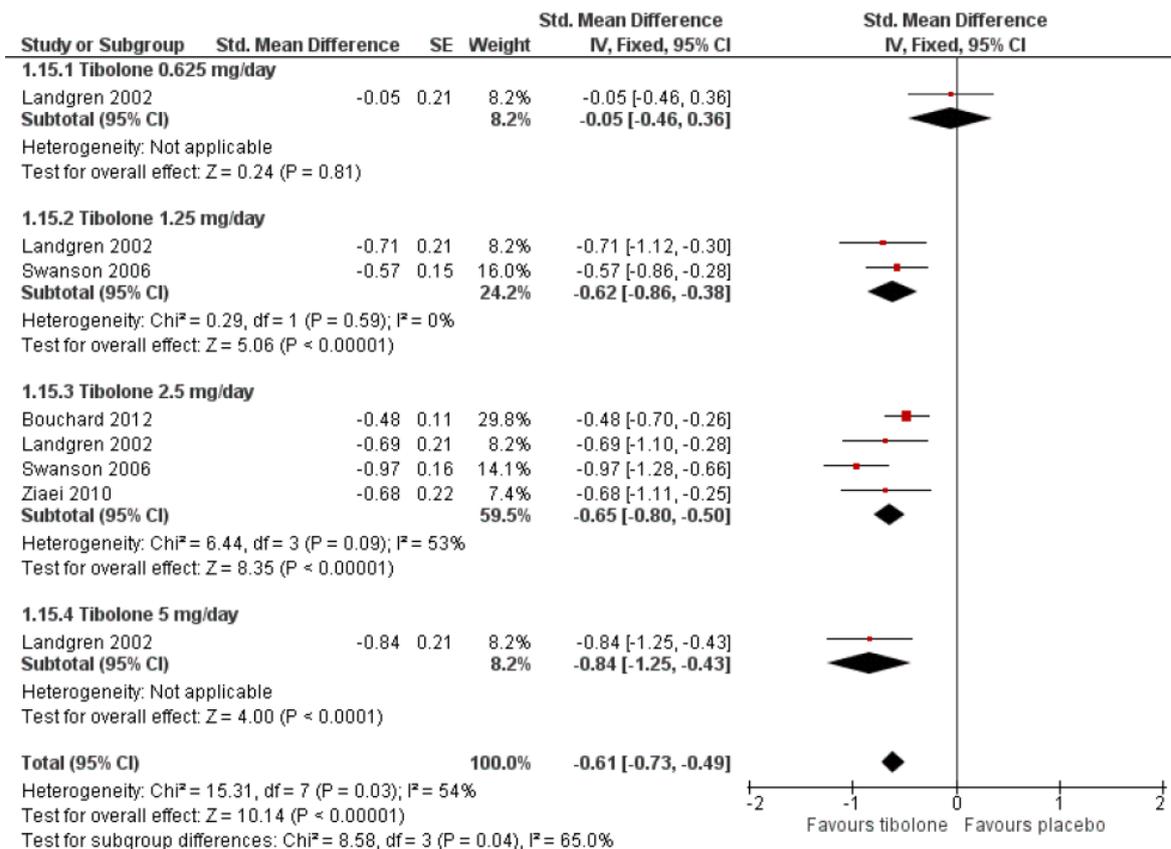


Abbildung 2: Tibolone versus placebo, outcome: 1.15 Sensitivity analysis

Vasomotor symptoms without trials with high risk of attrition bias (excluding three RCTs with attrition bias: Benedek-Jaszmann 1987; Hudita 2003; Morais-Socorro 2012)

Tibolone versus oestrogens: Vasomotor symptoms

- We found no evidence of a difference between groups (OR 1.23, 95% CI 0.35 to 4.34; two RCTs; n = 108; I² = 0%; low-quality evidence), although the small number of events observed meant that large effects in either direction could not be ruled out.

Tibolone versus combined HT: Vasomotor symptoms

- Combined HT was more effective than tibolone (SMD 0.17, 95% CI 0.06 to 0.28; OR 1.36, 95% CI 1.11 to 1.66; nine studies; 1,336 women; I² = 67 %, moderate-quality evidence). This result was robust to a sensitivity analysis that excluded trials with high risk of attrition bias, suggesting a slightly greater disadvantage of tibolone (SMD 0.25, 95% CI 0.09 to 0.41; OR 1.57, 95% CI 1.18 to 2.10). (Siehe Abbildung 3)

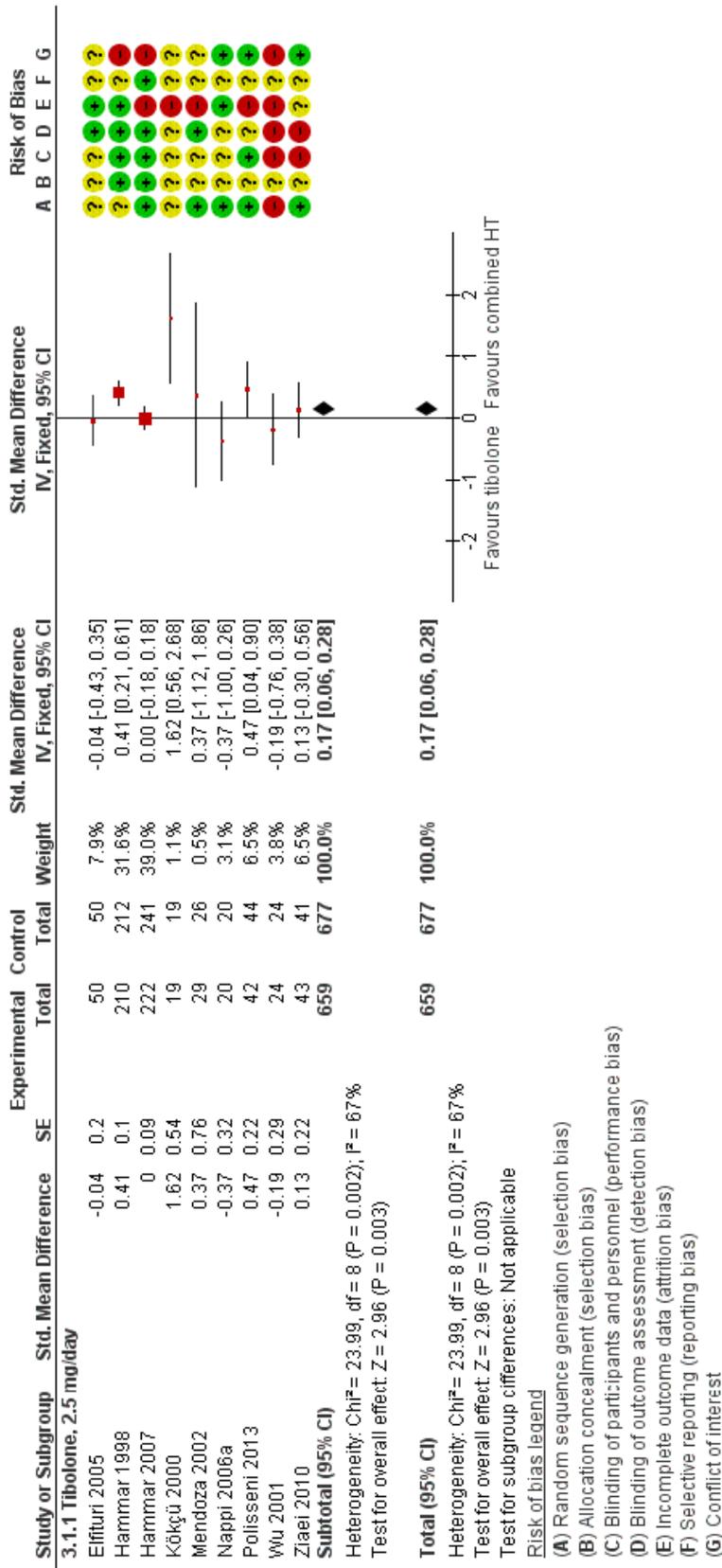


Abbildung 3: Tibolone versus combined HT, outcome: 3.1 vasomotor symptoms

Referenzen:

- Elfituri A, Sherif F, Elmahaishi M, Chrystyn H. Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for middleeastern postmenopausal women. *Maturitas* 2005;52:52–9.
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105(8):904–11.
- Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA, TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007;114(12):1522–9.
- Kökçü A, Çetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatylio lu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 36:75–80.
- Mendoza N, Pisón JA, Fernández M, Sánchez MC, Malde J, Miranda JA. Prospective, randomised study with three HRT regimens in postmenopausal women with an intact uterus. *Maturitas* 2002;41:289–98.
- Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, et al. Different effects of tibolone and lowdose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause* 2006;13(5):818–25.
- Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, et al. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas* 2013;74:172–8.
- Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric* 2001;4(4): 314–9
- * Ziaei S, Masoumi R, Faghihzadeh S. Comparing the effects of continuous hormone replacement therapy and tibolone on the genital tract of menopausal women. A randomized controlled trial. *Journal of Reproduction and Infertility* 2010;11(3):183–7.
- Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric* 2010;13:147–56.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Moderate-quality evidence suggests that tibolone is more effective than placebo but less effective than HT in reducing menopausal vasomotor symptoms, and that tibolone is associated with a higher rate of unscheduled bleeding than placebo but with a lower rate than HT.

3.3 Systematische Reviews

Sarri G et al., 2017 [4].

Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause

Fragestellung

To identify which treatments are most clinically effective for the relief of Vasomotor symptoms (VMSs) for women in natural menopause without hysterectomy.

Methodik

Netzwerkmeta-Analyse (NMA):

- Three NMAs for women with a uterus: VMS, discontinuation due to adverse events and vaginal bleeding

Population:

- Women with a uterus

Intervention /Komparator

- Placebo, sham acupuncture, estrogen plus progestogen non-oral, estrogen plus progestogen oral, tibolone, raloxifene, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or

serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), isoflavones, chinese herbal medicine, black cohosh, multibotanicals, and acupuncture

Endpunkte:

- Vasomotor symptoms
- [...]

Recherche/Suchzeitraum:

- English publications in MEDLINE, Embase, and The Cochrane Library up to 13 January 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the studies was evaluated using two domains (risk of bias, indirectness) of the ,Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) toolbox'

Ergebnisse

Reducing the frequency of VMSs:

- A total of 32 RCTs of 12 treatment classes (placebo, sham acupuncture, estrogen plus progestogen non-oral, estrogen plus progestogen oral, tibolone, raloxifene, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), isoflavones, chinese herbal medicine, black cohosh, multibotanicals, and acupuncture) with a sample size of 4165 women were included for the NMA for VMSs.

Charakteristika der Population:

- 5 von 32 RCTs verglichen Oestrogen plus Progesteron (non-oral oder oral) oder Tibolone mit Placebo [(Joffe (2014), Landgren (2005), Lin (2011), Notelovitz (2000), Stevenson (2010)].
- Auszug aus *Table S1*: Baseline characteristics and risk of bias of included studies in the NMA

Study name	Age (range or mean (SD))	Time of outcome reported (weeks)
Joffe (2014)	Placebo: 54.3 (3,8); Oestradiol oral plus progesteron oral low: keine Angabe	8
Landgren (2005)	52	16
Lin (2011)	40 and over	12,9
Notelovitz (2000)	58	8,6
Stevenson (2010)	49-65	12

Qualität der Studien:

- Two included RCTs were at very high risk of bias, and 13 were at high risk (*Table S2*). The other 21 RCTs were at low or moderate risk of bias.
- Auszug aus *Table S2*: Summary table of risk of bias assessment

Study name	Selection bias	Performance bias	Attrition bias	Detection bias	Overall Risk of bias
Joffe (2014)	unclear	low	low	low	low
Landgren (2005)	unclear	low	high	low	moderate
Lin (2011)	low	low	unclear	unclear	moderate
Notelovitz (2000)	unclear	low	high	low	high
Stevenson (2010)	low	low	high	low	moderate

Studienergebnisse:

- The combination of estrogen plus progestogen administered via patches was found to be better than placebo (MR 0.23; 95% CrI 0.09–0.57) at relieving VMSs for women in menopause, and had the highest probability of being the best treatment (68.9%; Figure 2A; Table 1). Although the 95% CrI for the combination of oral estrogen plus progesterone compared with placebo was wide (MR 0.52; 95% CrI 0.25–1.06), the point estimate suggested that it may have good efficacy, similar to that of transdermal estrogen plus progestogen.

Table 1: Log mean ratios (with 95 % CrIs) of all interventions in the network and the probability of being the best treatment for reducing the frequency of VMSs

	Median log mean ratios	95% CrI	Probability of being the best treatment	Median (95% CrI) treatment rank
Placebo	Reference treatment		0.00%	10 (7–12)
Sham acupuncture	–0.30	–1.32, 0.64	1.44%	7 (2–12)
Estrogen + progestogen non-oral	–1.46	–2.37, –0.56	69.82%	1 (1–5)
Estrogen + progestogen oral	–0.67	–1.4, 0.06	3.73%	4 (1–10)
Tibolone	–0.60	–1.45, 0.25	4.02%	5 (1–11)
Raloxifene	0.50	–0.49, 1.51	0.04%	12 (6–12)
SSRIs/SNRIs	–0.17	–0.61, 0.26	0.01%	8 (4–11)
Isoflavones	–0.48	–0.82, –0.13	0.10%	6 (3–9)
Chinese herbal medicine	–0.05	–0.78, 0.63	0.09%	9 (4–12)
Black cohosh	–0.92	–1.8, –0.11	14.23%	3 (1–9)
Multibotanicals	–0.34	–1.43, 0.73	2.88%	7 (1–12)
Acupuncture	–0.54	–1.49, 0.31	3.64%	5 (1–11)

Between-study heterogeneity: standard deviation on the log MRs scale (SD) (95% CrI) 0.50 (0.37, 0.70).

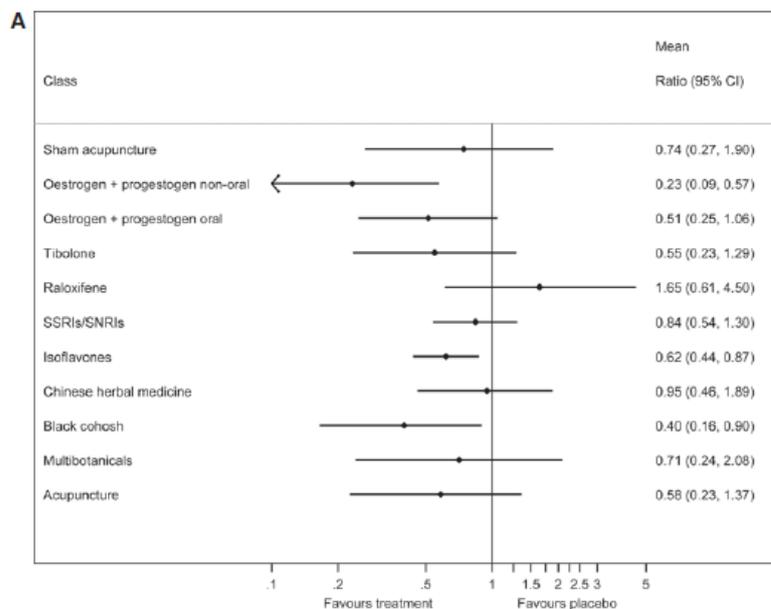


Figure 2A: Forest plots for NMA results for each treatment versus placebo for the three outcomes, VMS

- Siehe Anhang: Abbildung 6 (Mean ratios (95 % CrI) from NMA for the frequency of VMS) und Abbildung 7 (Network plot: VMS)

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is evidence that transdermal estradiol plus progestogen greatly reduces the frequency of hot flushes in women with a uterus. Although there is some evidence of the efficacy of oral estrogen plus progestogen treatment, the health economic analysis and the expert opinion of the GDG supported the administration of both types of estradiol plus progestogen in clinical practice.

Kommentare zum Review

SR war Bestandteil der NCC-WCH Guideline

siehe → Guideline National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2015 [3]

Referenzen:

Joffe H et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1058–66.

Landgren MB et al. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas* 2005;50:222–30.

Lin SQ et al. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. *Climacteric* 2011;14:472–81.

Notelovitz M et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95:726–31.

Stevenson JC et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17b-estradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 2010;67:227–32.

3.4 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2020 [1].

Peri- und Postmenopause: Diagnostik und Interventionen; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

4. Welche Wirkungen haben die zur Verfügung stehenden Interventionen auf peri- und postmenopausale Beschwerden?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Überarbeitung der ersten Version der Leitlinie aus dem Sept. 2009
- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche nach Leitlinien
- Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer vom 01.01.2020 bis 31.12.2024.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Leitlinienrecherche: Recherchezeitraum: 01.01.2015-23.03. 2017

LoE/GoR

- Graduierung der Evidenz nach Oxford (März 2009)
- GRADE

Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Symbolik	Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
A	Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
B	Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
0	Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 51% der Teilnehmer

Sonstige methodische Hinweise

- Aufgrund der Tatsache, dass zu der Thematik eine Reihe von nationalen und internationalen Leitlinien kurz vor der Überarbeitung erschienen ist, wurde festgelegt, zunächst eine systematische Leitlinienrecherche durchzuführen. Die aktuellste, hochwertigste und umfänglichste Leitlinie, die eine systematisch nachvollziehbare Evidenzbewertung enthielt und somit nach Auffassung der Autoren* für Adaptationszwecke geeignet erschien, war die Leitlinie „Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline (siehe Ref. [3])
- Es wurde eine Leitlinienbewertung nach DELBI durchgeführt und zu den Schlüsselfragen Empfehlungen und Evidenzgrundlagen aus der Leitlinie extrahiert.
- Darüberhinaus wurden Statements und Empfehlungen aus weiteren AWMF S3-Leitlinien übernommen. Zusätzlich waren wenige Recherchen erforderlich, da Leitlinienadaptationen für Statements und Empfehlung nicht möglich waren. Diese wurden durch Mandatsträger* und Experten* vorgenommen.

Empfehlungen

1.4 Therapeutische Interventionen

Evidenzbasierte Empfehlung 1.E3		
Evidenzgrad 1a	Empfehlungsgrad A	Konsensusstärke ++
<p>Frauen mit vasomotorischen Beschwerden soll eine HRT angeboten werden, nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristigen Nutzen und Risiken informiert wurden. Für nichthysterektomierte Frauen kommt eine EPT mit adäquatem Gestagenanteil, für hysterektomierte Frauen eine ET in Betracht.</p>		
<p>Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261</p>		

EPT: Östrogen-Gestagen-Therapie

ET: Östrogentherapie

Evidenzbasierte Empfehlung 1.E4		
Evidenzgrad 3	Empfehlungsgrad A	Konsensusstärke ++
<p>Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), Clonidin und Gabapentin sollen nicht routinemäßig als Mittel erster Wahl gegen vasomotorische Symptome angeboten werden.</p>		
<p>Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261</p>		

Evidenzbasierte Empfehlung 1.E5		
Evidenzgrad 1b	Empfehlungsgrad 0	Konsensusstärke ++
<p>Kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Isoflavone und Cimicifuga-Präparate können bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden.</p>		
<p>Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261, van Driel et al. 2018</p>		

Hintergrundinformationen:

1.4.1 Vasomotorische Symptome

Für nicht hysterektomierte Frauen ist eine Östrogen/Gestagentherapie (EPT) die effektivste Behandlung vasomotorischer Beschwerden. Darüber sollen Frauen aufgeklärt werden. Insbesondere bei erheblichen Beschwerden, die als belastend oder die Alltagsfunktionen beeinträchtigend erlebt werden, soll die HRT empfohlen werden. Bei hysterektomierten Frauen kann eine Monotherapie mit Östrogenen (ET) durchgeführt werden. Die Gestagengabe in einer EPT kann zyklisch oder kontinuierlich erfolgen. Auf eine Mindestanwendungsdauer eines potenten Gestagens von 10 – 12 Tagen pro Behandlungsmonat ist zu achten. Kürzere Anwendungszeiten, Progesteron- oder Dydrogesterongaben können zu Endometriumhyperplasien oder –karzinomen führen (s. Kapitel 6 HRT und Krebsrisiko). Die unterschiedlichen Substanzen und Applikationsformen der HRT sind in Kapitel 9 (Pharmakologie und Substanzen) beschrieben. Sie können unterschiedliche Risikoprofile haben, sind individualisiert und abhängig von Präferenzen der Patientin anzuwenden. Generell sollten transdermale Applikationsformen bevorzugt werden, da sie möglicherweise ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis haben. Andererseits liegt eine gute Evidenz für das Nutzen-Risiko-Verhältnis nur für die Therapie mit konjugierten Östrogenen plus Medroxyprogesteronacetat vor. Es fehlen große randomisierte Doppelblindstudien, die verschiedene Hormonpräparate und Applikationsformen vergleichen.

National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health, (NCC-WCH) 2015 [3]

Menopause: full guideline

Zielsetzung/Fragestellung

- NICE funds the NCC-WCH and thus supported the development of this guideline.
- Chapter 8: Managing short-term symptoms:
Question: What is the most clinical and cost effective treatment for the relief of individual menopause-related symptoms for women in menopause?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: letztes Update Dez. 2019

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library.

- All searches were updated on 22 January 2015. Due to the complexity of the network meta-analysis (NMA) and the time implications of updating the data analysis, searches were updated at an earlier date, on 13 January 2015.

LoE/GoR:

- Appraising the quality of evidence by outcomes: The evidence for outcomes from the included RCTs and, where appropriate, observational studies was evaluated and presented using an adaptation of the GRADE toolbox developed by the international GRADE working group. The software developed by the GRADE working group (GRADEpro) was used to assess the quality of each outcome, taking into account individual study quality factors and the meta-analysis results.
- Quality assessment of NMA: For the NMAs, quality was assessed by looking at risk of bias across the included evidence (using the standard GRADE approach for this domain), heterogeneity and inconsistency.

Sonstige methodische Hinweise

- A network meta-analysis (NMA) was formulated to synthesise direct and indirect evidence of treatments' efficacy to relieve short-term menopausal symptoms while preserving randomisation for the outcomes of frequency of vasomotor symptoms (VMS), discontinuation of treatment and vaginal bleeding.
- NMA: VMS – women with uterus: 5 RCTs (intervention: oestrogen plus progestogen non-oral or oestrogen plus progestogen oral or tibolone)
→ NMA siehe Sarri et al. (2017) [4]

8.2.8 Recommendations

The recommendations in this section are not intended for women with premature ovarian insufficiency [...]

Recommendation 14: Offer women HRT for vasomotor symptoms after discussing with them the short-term (up to 5 years) and longer-term benefits and risks. Offer a choice of preparations as follows:

- oestrogen and progestogen to women with a uterus
- oestrogen alone to women without a uterus.

Recommendation 21: Explain to women that the efficacy and safety of unregulated compounded bioidentical hormones are unknown.

Hintergrundinformation:

8.2.1.1 Vasomotor symptoms

Treatment for VMS may include hormone replacement therapy (HRT), since symptoms occur at a time when oestrogen levels are dropping and 'replacement' leads to relief. HRT comprises synthetic hormones that may be identical to those produced from the ovaries during the reproductive years (oestradiol and progesterone) although other similar compounds (such as conjugated equine oestrogens, oestradiol valerate and several synthetic progestogens) are widely used. Tibolone belongs to the group of normethyltestosterone progestogen derivatives: it has metabolites that exhibit estrogenic, progestogenic and androgenic effects, and has been in clinical use since the early 1990s for treatment of menopausal symptoms. However, many women do not take HRT. Some women elect to take no treatment as VMS may resolve naturally. Some simply do not wish to take hormones, while for others HRT is contraindicated, for example women who have (or are at high risk of) hormone-dependent cancer. Many women with hormone-dependent breast cancer experience severe flushing in association with a common long-term treatment (tamoxifen). This can reduce treatment adherence, which reduces the time to recurrence of breast cancer (McCowan 2013).

8.2.5.1 Evidence summary from the NMA

A total of 32 RCTs of 12 treatment classes (placebo, sham acupuncture, oestrogen plus progestogen non-oral, oestrogen plus progestogen oral, tibolone, raloxifene, SSRIs/SNRIs, isoflavones, Chinese herbal medicine, black cohosh, multibotanicals, acupuncture) were included for the NMA for vasomotor symptoms (VMS) in women with a uterus. The quality of the evidence was low due to high heterogeneity although no inconsistency was identified in the network. One included RCT was at very high risk of bias and 10 were high risk. The other 21 RCTs were low or moderate risk. The results demonstrated a highly beneficial effect of non-oral oestradiol plus progestogen for relieving the frequency of VMS. Oral oestradiol plus progestogen may also be beneficial, though there was a degree of uncertainty regarding its efficacy.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2020)
am 27.04.2020

#	Suchfrage
#1	[mh menopause]
#2	(menopaus* OR climacter*):ti,ab,kw
#3	((premenopaus* OR perimenopaus* OR postmenopaus* OR pre NEXT menopaus* OR peri NEXT menopaus* OR post NEXT menopaus*) NEAR/3 (symptom* or syndrome*)):ti,ab,kw
#4	[mh "hot flashes"]
#5	(hot NEXT flash* OR hot NEXT flush*):ti,ab,kw
#6	(vasomotor NEXT symptom*):ti,ab,kw
#7	[mh sweating]
#8	(night NEXT sweat* OR nocturnal NEXT hyperhidros* OR sleep NEXT hyperhidros*):ti,ab,kw
#9	[3-#8-#8]
#10	#9 with Cochrane Library publication date Between Apr 2015 and Apr 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.04.2020

#	Suchfrage
1	menopause[MeSH Major Topic]
2	(menopaus*[Title] OR climacter*[Title] OR premenopaus*[Title] OR pre-menopaus*[Title] OR perimenopaus*[Title] OR peri-menopaus*[Title] OR postmenopaus*[Title] OR post-menopaus*[Title])
3	(symptom*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	hot flashes[MeSH Terms]
6	hot flash*[Title/Abstract] OR hot flush*[Title/Abstract]
7	vasomotor symptom*[Title/Abstract]
8	sweating[MeSH Major Topic]
9	((night sweat*[Title/Abstract] OR nocturnal hyperhidros*[Title/Abstract]) OR sleep hyperhidros*[Title/Abstract])
10	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR

#	Suchfrage
	(study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
12	(#11) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.04.2020

#	Suchfrage
1	menopause[MeSH Major Topic]
2	(menopaus*[Title] OR climacter*[Title] OR premenopaus*[Title] OR pre-menopaus*[Title] OR perimenopaus*[Title] OR peri-menopaus*[Title] OR postmenopaus*[Title] OR post-menopaus*[Title])
3	hot flashes[MeSH Terms]
4	hot flash*[Title/Abstract] OR hot flush*[Title/Abstract]
5	vasomotor symptom*[Title/Abstract]
6	sweating[MeSH Major Topic]
7	((night sweat*[Title/Abstract] OR nocturnal hyperhidros*[Title/Abstract]) OR sleep hyperhidros*[Title/Abstract])
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).** Peri- und Postmenopause: Diagnostik und Interventionen; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 015 - 062. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 28.04.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062I_S3_HT_Peri-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2020-01_1.pdf.
2. **Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al.** Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(10):Cd008536. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub3>.
3. **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH).** Menopause: full guideline (last updated 2019) [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. [Zugriff: 28.04.2020]. (NICE Clinical guideline; Band 23). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>.
4. **Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA.** Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG 2017;124(10):1514-1523.

Anhang

Formoso G et al., 2016 [2]

Abbildung 4: Tibolone compared with placebo: vasomotor symptoms

Tibolone compared with placebo: vasomotor symptoms						
Population: postmenopausal women with vasomotor symptoms Settings: outpatient or community Intervention: tibolone Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Tibolone				
Vasomotor symptoms (all doses) Follow-up: 12 weeks to 1 year	670 per 1000	400 per 1000 (350 to 450)	OR 0.33 (0.27 to 0.41)	842 (5 RCTs)	⊕⊕○○ moderate ^a	Three studies at high risk of attrition bias were excluded from this analysis. Inclusion of these studies was associated with stronger effect of tibolone but with extreme heterogeneity ($I^2 = 97\%$)

*The basis for the **assumed risk** is the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI)
 CI: confidence interval; OR: odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low quality: We are very uncertain about the estimate

^aDowngraded one level for serious risk of bias: poor reporting of study methods and potential conflict of interest (pharmaceutical funding) in most studies; standard deviations imputed for some studies. Effect estimate robust to a sensitivity analysis excluding studies at high risk of attrition bias

Abbildung 5: Tibolone compared with combined HT for postmenopausal women: vasomotor symptoms

Tibolone compared with combined HT for postmenopausal women: vasomotor symptoms						
Population: postmenopausal women with vasomotor symptoms Settings: outpatient or community Intervention: tibolone Comparison: combined HT						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Combined HT	Tibolone				
Vasomotor symptoms (tibolone 2.5 mg/d) Follow-up: 3 to 12 months	70 per 1000	110 per 1000 (80 to 140)	OR 1.57 (1.18 to 2.1)	646 (4 studies)	⊕○○○ moderate ^a	From a sensitivity analysis excluding studies with high risk of attrition bias. An inclusive analysis (9 studies, 1336 participants) suggests a similar but slightly reduced disadvantage of tibolone (OR (95% CI) 1.36 (1.11 to 1.66))
<small>*The basis for the assumed risk is the median control group risk across studies. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI) CI: confidence interval; OR: odds ratio </small>						
<small>GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate Very low quality: We are very uncertain about the estimate </small>						

^aDowngraded one level for serious risk of bias: poor reporting of study methods and potential conflict of interest in all studies. Effect estimate robust to a sensitivity analysis excluding studies at high risk of attrition bias

Sarri G et al., 2017 [4]

Abbildung 6: Mean ratios (95% CrI) from conventional (white area) and network meta-analysis (grey area) for the frequency of VMS for women in menopause with uterus

	Placebo	Sham acupuncture	Oestrogen + progestogen non-oral	Oestrogen + progestogen oral	Tibolone	Raloxifene	SSRIs/SNRIs	Isoflavones	Chinese herbal medicine	Black cohosh	Multibotanicals	Acupuncture
Placebo		0.75 (0.27, 1.9)	0.23 (0.09, 0.57)	0.52 (0.25, 1.06)	0.55 (0.24, 1.29)	1.65 (0.61, 4.51)	0.84 (0.54, 1.31)	0.62 (0.44, 0.87)	0.95 (0.46, 1.9)	0.4 (0.17, 0.9)	0.71 (0.24, 2.07)	0.58 (0.23, 1.36)
Sham acupuncture	0.75 (0.27, 1.9)								1.28 (0.43, 3.98)			0.78 (0.35, 1.73)
Oestrogen + progestogen non-oral	0.23 (0.09, 0.57)	0.31 (0.08, 1.22)										
Oestrogen + progestogen oral	0.52 (0.25, 1.06)	0.69 (0.21, 2.43)	2.23 (0.7, 7.1)									
Tibolone	0.55 (0.24, 1.29)	0.74 (0.21, 2.78)	2.38 (0.69, 8.25)	1.07 (0.35, 3.25)								
Raloxifene	1.65 (0.61, 4.51)	2.22 (0.56, 9.26)	7.12 (1.86, 27.63)	3.19 (0.94, 11.04)	2.99 (0.81, 11.19)							
SSRIs/SNRIs	0.84 (0.54, 1.31)	1.13 (0.4, 3.44)	3.63 (1.33, 9.93)	1.63 (0.7, 3.81)	1.53 (0.59, 3.99)	0.51 (0.17, 1.52)						
Isoflavones	0.62 (0.44, 0.87)	0.83 (0.3, 2.45)	2.67 (1.02, 7.05)	1.2 (0.54, 2.69)	1.12 (0.45, 2.81)	0.38 (0.13, 1.08)	0.73 (0.42, 1.29)					
Chinese herbal medicine	0.95 (0.46, 1.9)	1.28 (0.43, 3.98)	4.1 (1.29, 12.88)	1.84 (0.66, 5.02)	1.73 (0.57, 5.18)	0.58 (0.17, 1.94)	1.13 (0.49, 2.56)	1.54 (0.69, 3.33)				0.61 (0.21, 1.74)
Black cohosh	0.4 (0.17, 0.9)	0.54 (0.15, 1.97)	1.72 (0.49, 5.79)	0.77 (0.25, 2.29)	0.72 (0.21, 2.35)	0.24 (0.06, 0.87)	0.47 (0.18, 1.19)	0.65 (0.25, 1.56)	0.42 (0.14, 1.25)			
Multibotanicals	0.71 (0.24, 2.07)	0.95 (0.23, 4.18)	3.05 (0.75, 12.45)	1.37 (0.37, 5)	1.28 (0.33, 5.05)	0.43 (0.1, 1.86)	0.84 (0.26, 2.7)	1.14 (0.37, 3.52)	0.74 (0.21, 2.73)	1.78 (0.46, 7.28)		
Acupuncture	0.58 (0.23, 1.36)	0.78 (0.35, 1.73)	2.51 (0.68, 8.7)	1.12 (0.34, 3.48)	1.05 (0.3, 3.53)	0.35 (0.09, 1.3)	0.69 (0.24, 1.81)	0.94 (0.34, 2.36)	0.61 (0.21, 1.74)	1.46 (0.42, 4.95)	0.82 (0.2, 3.24)	

Results in the top right diagonal of the table are the mean ratios and 95% credible intervals from the conventional meta-analyses of direct evidence between the column-defined treatments compared to the row-defined treatment. Mean ratio less than 1 favour the column-defined treatment.
 Results in the bottom left are the mean ratios and 95% credible intervals from the random effect model with fixed dose effects of the NMA of direct and indirect evidence between the row-defined treatments compared to the column-defined treatment. Mean ratios less than 1 favour the row-defined treatment.
 Numbers in bold denote statistically significant results (95% CI credible intervals do not include 1)

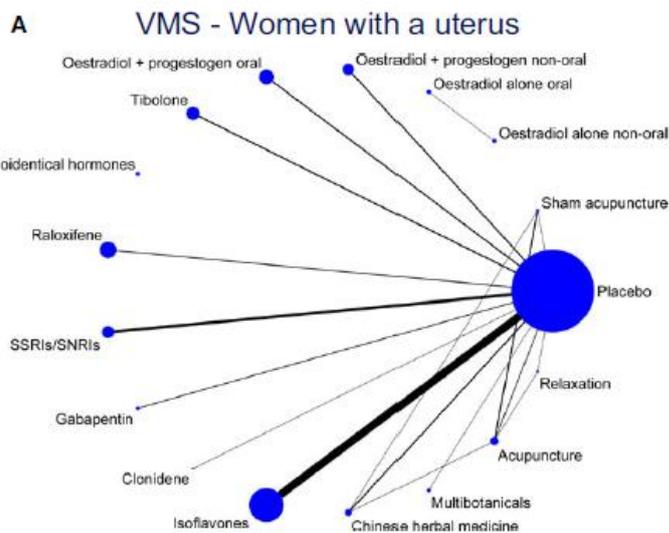


Abbildung 7: Network plots for the three NMAs, VMS (A).

The size of the nodes is proportional to the number of women in the NMA who received a particular treatment. The thickness of the lines is proportional to the number of studies that make a particular comparison included in the NMA. Treatments not connected to a networks could not be included in that NMA.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-090**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause“

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung *„moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause“*?

Der Behandlungsstandard in der Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome ist die Hormonersatztherapie (HRT), die als kombinierte Östrogen-Gestagentherapie (EPT) bei nicht-hysterektomierten Frauen bzw. als Östrogentherapie (ET) bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden kann. Die Wirksamkeit ist in prospektiven randomisierten Studien nachgewiesen worden. In der S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ wird daher gefordert, dass Frauen mit vasomotorischen Beschwerden eine HRT angeboten werden soll, nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristige Nutzen und Risiken informiert wurden (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung *„moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause“*, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Behandlungsentscheidung erfolgt somit letztendlich durch die ratsuchende Frau nach entsprechender ärztlicher Information und unter Berücksichtigung der subjektiven Belastung durch die vasomotorischen Beschwerden. Weitere Kriterien können verschiedene Kontraindikationen (z. B. hormonabhängige Krebserkrankungen, thromboembolische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen u. a.) oder die Ablehnung der hormonalen Therapie sein.

Die Datenlage zur Wirksamkeit alternativer Therapieoptionen ist im Vergleich zur HRT deutlich schlechter. In der S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ erfolgte eine umfangreiche Analyse. Diese war Grundlage für die Empfehlung, dass Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), Clomidin und Gabapentin nicht routinemäßig als Mittel erster Wahl gegen vasomotorische Symptome angeboten werden sollen (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad A).

Demgegenüber können kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Isoflavone und Cimicifuga-Präparate bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad 0). Zu berücksichtigen ist, dass das Sicherheitsprofil von Isoflavonen und Cimicifuga-Präparaten im Vergleich zur HRT unzureichend untersucht wurde. Dies ist insbesondere relevant, wenn diese Präparate bei Kontraindikationen gegen eine HRT als Alternative eingesetzt werden sollen.

Literatur:

Peri- and Postmenopause – Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S3 Level, AWMF Registry No. 015-062, January 2020).
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>