

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*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	26
4.2 Methodik	38
4.2.1 Fragestellung	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	40
4.2.3 Informationsbeschaffung	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	52
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	52
4.2.5.2.3 Statistische Methodik	62
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	81
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	113
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	115

4.3.1.3.1	Morbidität – Vasomotorische Beschwerden	121
4.3.1.3.1.1	Endpunkt VMS-Häufigkeit– RCT	121
4.3.1.3.1.2	Endpunkt VMS-Schwere – RCT	132
4.3.1.3.1.3	Endpunkt Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) – RCT	143
4.3.1.3.2	Morbidität – Schlafstörungen.....	147
4.3.1.3.2.1	Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) – RCT	147
4.3.1.3.2.2	Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) – RCT	155
4.3.1.3.2.3	Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) – RCT	163
4.3.1.3.2.4	Endpunkt Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) – RCT	171
4.3.1.3.3	Weitere Morbidität	175
4.3.1.3.3.1	Endpunkt Psychische Gesundheit (PHQ-4) – RCT	175
4.3.1.3.3.2	Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – RCT	179
4.3.1.3.3.3	Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) – RCT	190
4.3.1.3.4	Lebensqualität	201
4.3.1.3.4.1	Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) – RCT	201
4.3.1.3.4.2	Endpunkt Weibliche Sexualfunktion (FSFI) – RCT	228
4.3.1.3.5	Verträglichkeit.....	233
4.3.1.3.5.1	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (AE) – RCT	233
4.3.1.3.5.2	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) – RCT	261
4.3.1.3.6	Subgruppenanalysen – RCT.....	277
4.3.1.3.6.1	Morbidität – Vasomotorische Symptome.....	302
4.3.1.3.6.2	Morbidität - Schlafstörungen.....	306
4.3.1.3.6.3	Weitere Morbidität	312
4.3.1.3.6.4	Lebensqualität.....	319
4.3.1.3.6.5	Verträglichkeit	337
4.3.1.3.6.6	Fazit zu den Subgruppenanalysen	342
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	343
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	347
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	347
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	347
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	348
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	348
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	348
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	351
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	351
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	351
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	351
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	352
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	353

4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	353
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	354
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	354
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	355
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	355
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	355
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	356
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	356
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	357
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	357
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	357
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	357
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	358
4.4.2.1	Morbidität – Vasomotorische Beschwerden.....	362
4.4.2.2	Morbidität – Schlafstörungen	363
4.4.2.3	Weitere Morbidität.....	365
4.4.2.4	Lebensqualität	366
4.4.2.5	Verträglichkeit	367
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	369
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	369
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	369
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	369
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	370
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	370
4.6	Referenzliste.....	372
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	382
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	386
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	388
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	393
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	404
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	478
	Anhang 4-G : Statistische Outputs	535

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber der zVT auf Endpunktebene	28
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Patientenpopulation, für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen	41
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Patientenpopulation, für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen	42
Tabelle 4-4: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Fezolinetant	53
Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte für die Meta-Analysen in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-6: Übersicht der Subgruppen, die in den SKYLIGHT-1-, SKYLIGHT-2-, SKYLIGHT-4- und DAYLIGHT-Studien dargestellt werden.....	74
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen ^a – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts VMS-Häufigkeit	121
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt VMS-Häufigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-19: Responderanalyse (100 %/ 75 %/ 50 % Response-Kriterium) des Endpunkts VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT).....	123

Tabelle 4-20: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W).....	127
Tabelle 4-21: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1).....	127
Tabelle 4-22: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2).....	128
Tabelle 4-23: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT).....	128
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts VMS-Schwere	132
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt VMS-Schwere in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-26: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts VMS-Schwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT).....	135
Tabelle 4-27: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Schwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W).....	136
Tabelle 4-28: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Schwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)	137
Tabelle 4-29: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Schwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	137
Tabelle 4-30: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Schwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT) ..	138
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)	143
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-33: Responderanalyse (Response-Kriterium: Verbesserung kategorisiert als „viel besser“ oder "moderat besser“) des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT).....	145
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) ...	147
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-36: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	149

Tabelle 4-37: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W).....	151
Tabelle 4-38: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1).....	152
Tabelle 4-39: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2).....	152
Tabelle 4-40: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	152
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a).....	156
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	157
Tabelle 4-43: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2).....	158
Tabelle 4-44: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)	159
Tabelle 4-45: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)	159
Tabelle 4-46: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	160
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD).....	163
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-49: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	165
Tabelle 4-50: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)	166
Tabelle 4-51: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)	167

Tabelle 4-52: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	167
Tabelle 4-53: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	167
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)	171
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-56: Responderanalyse (Response-Kriterium: Verbesserung kategorisiert als „viel besser“ oder „moderat besser“) des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	173
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Psychische Gesundheit (PHQ-4)	175
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Psychische Gesundheit (PHQ-4) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-59: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Psychische Gesundheit (PHQ-4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT).....	177
Tabelle 4-60: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Psychische Gesundheit (PHQ-4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	178
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) ..	179
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-63: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT).....	182
Tabelle 4-64: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W).....	184
Tabelle 4-65: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 24W).....	184
Tabelle 4-66: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1).....	185
Tabelle 4-67: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2).....	185

Tabelle 4-68: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4).....	186
Tabelle 4-69: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT).....	186
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)	190
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-72: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	193
Tabelle 4-73: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)	197
Tabelle 4-74: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1).....	198
Tabelle 4-75: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	199
Tabelle 4-76: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	199
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)	201
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-79: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT).....	204
Tabelle 4-80: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)	215
Tabelle 4-81: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für die Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 24W).....	215
Tabelle 4-82: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)	216

Tabelle 4-83: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	217
Tabelle 4-84: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für die Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4).....	218
Tabelle 4-85: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für die Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	219
Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunkts Weibliche Sexualfunktion (FSFI).....	228
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Weibliche Sexualfunktion (FSFI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-88: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Weibliche Sexualfunktion (FSFI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT).....	230
Tabelle 4-89: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Weibliche Sexualfunktion (FSFI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	232
Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (AE)	233
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (AE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-92: Überblick über Unerwünschte Ereignisse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)..	237
Tabelle 4-93: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT) mit statistisch signifikantem Unterschied, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm oder mindestens 10 Patientinnen und 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind.....	247
Tabelle 4-94: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT nach 12 Wochen aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT), die zum Abbruch der Studie führten	255
Tabelle 4-95: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT nach 24 Wochen aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT), die zum Abbruch der Studie führten	258
Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI).....	261
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Tabelle 4-98: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)..	263

Tabelle 4-99: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT).....	271
Tabelle 4-100: Schwere Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT).....	273
Tabelle 4-101: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	279
Tabelle 4-102: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT sowie die Meta-Analysen 12W und 24W	282
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	302
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT).....	303
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	306
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT).....	307
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT).....	309
Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für Psychische Gesundheit (PHQ-4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	312
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT).....	313
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT).....	316
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)	319
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (AE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT).....	337
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)	341
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	348

Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	349
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	349
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	350
Tabelle 4-118: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	350
Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	352
Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	353
Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	353
Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	354
Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	356
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	356
Tabelle 4-125: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber der zVT auf Endpunktebene	360
Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	369
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SKYLIGHT-1.....	404
Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SKYLIGHT-2.....	424
Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SKYLIGHT-4.....	444
Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DAYLIGHT	462
Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SKYLIGHT-1	479
Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SKYLIGHT-2.....	493
Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SKYLIGHT-4.....	507
Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DAYLIGHT	513

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilpopulation a (Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben)	80
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilpopulation b (Frauen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben)	81
Abbildung 4-3: Design der Studie SKYLIGHT-1	103
Abbildung 4-4: Design der Studie SKYLIGHT-2	105
Abbildung 4-5: Design der Studie SKYLIGHT-4	108
Abbildung 4-6: Design der Studie DAYLIGHT	111
Abbildung 4-7: Forest Plot des Endpunkts VMS-Häufigkeit (Reduktion um 100 %, mindestens 75 % und mindestens 50 %) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)	126
Abbildung 4-8: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Häufigkeit von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)	130
Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Häufigkeit von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)	130
Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Häufigkeit von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	131
Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Häufigkeit von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	131
Abbildung 4-12: Forest Plot des Endpunkts VMS-Schwere nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT) ..	136
Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Schwere von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)	140
Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Schwere von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)	140
Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Schwere von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	141
Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Schwere von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	141
Abbildung 4-17: Forest Plot des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)	146
Abbildung 4-18: Forest Plot des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT).....	151

Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W).....	153
Abbildung 4-20: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)	154
Abbildung 4-21: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	154
Abbildung 4-22: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT).....	155
Abbildung 4-23: Forest Plot des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SD SF 8a) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2).....	159
Abbildung 4-24: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)	161
Abbildung 4-25: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)	161
Abbildung 4-26: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	162
Abbildung 4-27: Forest Plot für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Abbildung 4-28: Mittlere Veränderung des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)	168
Abbildung 4-29: Mittlere Veränderung des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)	169
Abbildung 4-30: Mittlere Veränderung des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	169
Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	170
Abbildung 4-32: Forest Plot des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT).....	174
Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung des Endpunkts Psychische Gesundheit (PHQ-4) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	179
Abbildung 4-34: Forest Plot des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	183

Abbildung 4-35: Forest Plot des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	184
Abbildung 4-36: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W). 187	187
Abbildung 4-37: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 24W). 187	187
Abbildung 4-38: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1).....	188
Abbildung 4-39: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2).....	188
Abbildung 4-40: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4).....	189
Abbildung 4-41: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT).....	189
Abbildung 4-42: Forest Plot der Domäne Absentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)	195
Abbildung 4-43: Forest Plot der Domäne Präsentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)	196
Abbildung 4-44: Forest Plot der Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT).....	196
Abbildung 4-45: Forest Plot der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT).....	197
Abbildung 4-46: Forest Plot des Gesamtscores des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	208
Abbildung 4-47: Forest Plot der vasomotorischen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	209
Abbildung 4-48: Forest Plot der psychosozialen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	210
Abbildung 4-49: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	211
Abbildung 4-50: Forest Plot der sexuellen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	212
Abbildung 4-51: Forest Plot des Gesamtscores des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	212
Abbildung 4-52: Forest Plot der vasomotorischen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	213
Abbildung 4-53: Forest Plot der psychosozialen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	213
Abbildung 4-54: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	214
Abbildung 4-55: Forest Plot der sexuellen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	214
Abbildung 4-56: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausenspezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W).....	221
Abbildung 4-57: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausenspezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W).....	222
Abbildung 4-58: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausenspezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 24W).....	222
Abbildung 4-59: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausenspezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 24W).....	223
Abbildung 4-60: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausenspezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1).....	223
Abbildung 4-61: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausenspezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1).....	224
Abbildung 4-62: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausenspezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2).....	224

Abbildung 4-63: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)	225
Abbildung 4-64: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4).....	225
Abbildung 4-65: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4)	226
Abbildung 4-66: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	226
Abbildung 4-67: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	227
Abbildung 4-68: Mittlere Veränderung des Endpunkts Weibliche Sexualfunktion (FSFI) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)	232
Abbildung 4-69: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse Events, AE) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	242
Abbildung 4-70: Forest Plot des Endpunkts schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Events, SAE) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	243
Abbildung 4-71: Forest Plot des Endpunkts schwere Unerwünschte Ereignisse nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	243
Abbildung 4-72: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	244
Abbildung 4-73: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	244
Abbildung 4-74: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse Events, AE) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	245
Abbildung 4-75: Forest Plot des Endpunkts schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Events, SAE) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	245
Abbildung 4-76: Forest Plot des Endpunkts schwere Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	246

Abbildung 4-77: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	246
Abbildung 4-78: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	247
Abbildung 4-79: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	251
Abbildung 4-80: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	252
Abbildung 4-81: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse der SOC Psychiatrische Erkrankungen nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	252
Abbildung 4-82: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse der SOC Psychiatrische Erkrankungen nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	253
Abbildung 4-83:: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse der PT COVID-19 nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	253
Abbildung 4-84: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse der PT COVID-19 nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	254
Abbildung 4-85: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse der PT Insomnie nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	254
Abbildung 4-86: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse der PT Insomnie nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)	255
Abbildung 4-87: Forest Plot des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)	305
Abbildung 4-88: Forest Plot des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)	311
Abbildung 4-89: Forest Plot des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	315
Abbildung 4-90: Forest Plot der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) nach zwölf Wochen für	

die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT).....	318
Abbildung 4-91: Forest Plot der vasomotorischen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	326
Abbildung 4-92: Forest Plot der psychosozialen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	327
Abbildung 4-93: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen für die Subgruppe BMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	328
Abbildung 4-94: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	329
Abbildung 4-95: Forest Plot der sexuellen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen für die Subgruppe BMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	330
Abbildung 4-96: Forest Plot des Gesamtscores des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	331
Abbildung 4-97: Forest Plot der vasomotorischen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	332
Abbildung 4-98: Forest Plot der psychosozialen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	333
Abbildung 4-99: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	334
Abbildung 4-100: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	335
Abbildung 4-101: Forest Plot der sexuellen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	336
Abbildung 4-102: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse des PT COVID-19 für die Subgruppe Region nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	339

Abbildung 4-103: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse des PT COVID-19 für die Subgruppe Region nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT).....	340
Abbildung 4-104: Darstellung des Patientenflusses der Studie SKYLIGHT-1	423
Abbildung 4-105: Darstellung des Patientenflusses der Studie SKYLIGHT-2.....	443
Abbildung 4-106: Darstellung des Patientenflusses der Studie SKYLIGHT-4.....	461
Abbildung 4-107: Darstellung des Patientenflusses der Studie DAYLIGHT.....	477

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1/ 2	Brustkrebsgen 1/ 2 (Breast Cancer 1/ 2)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
DBL	Direktes Bilirubin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular (electronic Case Report Form)
ED	Early Discontinuation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EOT	End of Treatment
ePRO	Electronic Patient Reported Outcomes
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level

EQ-5D-5L VAS	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FSFI	Female Sexual Function Index
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GAD-2	Generalized Anxiety Disorder 2
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High-Level Term
HT	Hormontherapie
I ²	Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IEC	Independent Ethics Committee
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
IU/ L	Internationale Einheit (engl. International Unit) pro Liter
kg	Kilogramm
kg/ m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
LSMP	Liver Safety Monitoring Panel
MAR	Missing at Random
Max	Maximum
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MENQOL	Menopause-specific Quality of Life Questionnaire
MID	Minimal important difference
Min	Minimum
mm ³	Kubikmillimeter

mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed model repeated measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patientinnen
n	Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe/ Anzahl der Patientinnen, von denen Werte vorlagen
NAFL	Nicht-alkoholische Fettleber
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NCT	National Clinical Trial
NK3R	Neurokinin 3 Rezeptor
OD	Einmal täglich (Once Daily)
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PDAS	Pharmacodynamic Analysis Set
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-2	Patient Health Questionnaire-2
PHQ-4	Patient Health Questionnaire-4
PKAS	Pharmacokinetic Analysis Set
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
PROMIS SRI SF 8a	Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep-Related Impairment – Short Form 8a
PT	Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms)
Q	Heterogenitätsmaß nach Cochran
Q1, Q2	Quartal 1, Quartal 2
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Study)
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch Institut
RR	Relatives Risiko
SAE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)

SAF	Safety Analysis Set
SD	Sleep Disturbance
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
SWAN	Study of Women's Health Across the Nation
TBL	Gesamtbilirubin (Total Bilirubin)
TEAE	Unerwünschtes Ereignis, das während der Behandlung auftritt (Treatment Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TVU	Transvaginale Ultraschalluntersuchung
ULN	Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
VMS	Vasomotorische Symptome
VVA	Vulvo-vaginale Atrophie
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
z. B.	Zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

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

Fragestellung

Welcher Zusatznutzen besteht hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung mit Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind?

Datenquellen

Mittels den in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurden die Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT als die einzigen bewertungsrelevanten Studien identifiziert.

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fezolinetant wird auf Grundlage einer Meta-Analyse der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT vorgenommen. Bei allen vier Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte (RCT) und multizentrische Studien im Parallelgruppendesign. Die Studien entsprechen somit der Evidenzstufe Ib (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfo) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008). Den Goldstandard zur Bewertung der Ergebnisse klinischer Studien stellen Meta-Analysen bzw. gepoolte Analysen dar, die auf methodisch hochwertigen RCTs basieren. Meta-Analysen bilden somit die höchste Evidenzstufe Ia. Aufgrund weitgehend identischer Studiendesigns, der identischen Vergabe der Studienmedikation, in wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfpläne sowie der Homogenität der im Rahmen dieses Dokuments dargestellten Studienpopulationen ist eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT methodisch sinnvoll.

Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifizierung von relevanten Studien für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 (in Abschnitt 4.2.2) zusammengefasst und begründet.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F.

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studien bzw. der meta-analytischen Zusammenfassung auf Grundlage der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4

und DAYLIGHT als hoch einzustufen. Die Studien erlauben einen aussagekräftigen Nachweis (Beleg) über den Zusatznutzen von Fezolinetant.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Fezolinetant werden folgende patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen:

- Mortalität (keine Ereignisse, daher nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens)
- Morbidität – Vasomotorische Beschwerden
 - VMS-Häufigkeit
 - VMS-Schwere
 - Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)
- Morbidität – Schlafstörungen
 - Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)
 - Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)
 - Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)
 - Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)
- Weitere Morbidität
 - Psychische Gesundheit (PHQ-4)
 - Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)
 - Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)
- Lebensqualität
 - Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)
 - Weibliche Sexualfunktion (FSFI)
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse (AE)
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei vasomotorischen Symptomen, gekennzeichnet durch Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, handelt es sich um die am häufigsten auftretenden und daher als Leitsymptome bezeichneten Beschwerden im menopausalen Übergang. Typischerweise leiden Frauen mit moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, an einer Vielzahl von Hitzewallungen und Nachtschweißepisoden pro Woche, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können und in der Folge häufig zu privaten und beruflichen Einschränkungen der Patientinnen führen. Derzeit ist die empfohlene Behandlung für moderate bis schwere VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, gemäß deutscher S3-Leitlinie und internationalen Leitlinien eine Hormonersatztherapie (HT). Allerdings kommen viele Frauen mit VMS nicht für eine HT in Frage, da sie aufgrund von Vorerkrankungen kontraindiziert oder mit relevanten Sicherheitsrisiken verbunden ist. Darüber hinaus gibt es Patientinnen, die die HT aus medizinischen Gründen abbrechen oder sich aufgrund von persönlichen Bedenken gegen eine HT entscheiden. Insbesondere für diese Patientinnen ist der therapeutische Bedarf sehr hoch, da keine Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, die zugelassen und im Rahmen der GKV erstattbar sind. Das vorrangige Therapieziel ist, eine Verringerung der Symptomlast für die Patientinnen zu erreichen. Zudem soll durch die Therapie die Beeinträchtigung der Patientinnen bei Alltagsaktivitäten inkl. der Arbeit verringert und die Lebensqualität verbessert werden. Da es derzeit keine Behandlungsoptionen für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen, gibt, stellt jede Verbesserung der Symptomlast und Lebensqualität eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Fezolinetant trägt maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet bei, weil erstmalig auch Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen, behandelt werden können. Tabelle 4-1 zeigt die meta-analysierten Ergebnisse der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT auf Endpunktebene sowie das daraus resultierende Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für diese Patientinnen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse zu Woche zwölf herangezogen, da diese den höchsten Evidenzgrad der vorliegenden Analysen aufweist und es sich bei Menopause-assoziierten VMS nicht um einen chronischen Zustand handelt. Es werden nur Ergebnisse dargestellt, die für die Ableitung des Zusatznutzens relevant sind. Vollständige Ergebnisse zu Woche 12, 24 und 52 sind im Abschnitt 4.3.1.3 sowie im Anhang 4-G dargestellt. Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber der zVT auf Endpunktebene

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	
Morbidität – Vasomotorische Beschwerden							
VMS-Häufigkeit							Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Reduktion um 100 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse ^a	513	86 (16,8 %)	523	36 (6,9 %)	2,36 [1,64 – 3,40]	< 0,001	

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert		
Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	513	223 (43,5 %)	523	119 (22,8 %)	1,83 [1,52 – 2,19]	< 0,001		
Reduktion um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	513	328 (63,9 %)	523	212 (40,5 %)	1,53 [1,36 – 1,73]	< 0,001		
VMS-Schwere								
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	513	217 (42,3 %)	523	124 (23,7 %)	1,74 [1,45 – 2,09]	< 0,001		
Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)								
Klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	468	338 (72,2 %)	445	207 (46,5 %)	1,53 (1,36 – 1,71)	< 0,001		
Morbidität – Schlafstörungen								
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)								
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	511	252 (49,3 %)	521	198 (38,0 %)	1,28 [1,12 – 1,46]	< 0,001		
Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)								
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^b	287	123 (42,9 %)	296	93 (31,4 %)	1,24 [1,02 – 1,51]	0,031	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)								
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	511	293 (57,3 %)	520	219 (42,1 %)	1,35 [1,21 – 1,51]	< 0,001		
Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)								
Klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	468	258 (55,1 %)	444	166 (37,4 %)	1,47 [1,27 – 1,69]	< 0,001		
Weitere Morbidität								
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)								
Verbesserung der Domäne Absentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	251	20 (8,0 %)	241	12 (5,0 %)	1,60 [0,80 – 3,20]	0,184 ^b	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	
Verbesserung der Domäne Präsentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	249	160 (64,3 %)	239	122 (51,0 %)	1,25 [1,08 – 1,46]	0,004 ^b		

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert		
Verbesserung der Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	249	157 (63,1 %)	239	115 (48,1 %)	1,31 [1,11 – 1,54]	0,001 ^b		
Verbesserung der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	511	292 (57,1 %)	518	247 (47,7 %)	1,17 [1,04 – 1,31]	0,007 ^b		
Lebensqualität								
Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)								
Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1033	503 (48,7 %)	1028	398 (38,7 %)	1,21 [1,10 – 1,33]	< 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Verbesserung der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1033	659 (63,8 %)	1028	483 (47,0 %)	1,35 [1,25 – 1,45]	< 0,001		
Verträglichkeit								
Unerwünschte Ereignisse (AE)								
AE bis Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1038	446 (43,0 %)	1038	459 (44,2 %)	0,98 [0,89 – 1,07]	0,610	Zusatznutzen nicht belegt	
Schwerwiegende AE bis Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1038	18 (1,7 %)	1038	8 (0,8 %)	2,11 [0,93 – 4,78]	0,074		
Schwere AE bis Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1038	12 (1,2 %)	1038	17 (1,6 %)	0,73 [0,35 – 1,53]	0,403		
Nicht schwere AE bis Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1038	443 (42,7 %)	1038	454 (43,7 %)	0,98 [0,89 – 1,08]	0,669		
AE, das zum Abbruch der Behandlung führte bis Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1038	27 (2,6 %)	1038	38 (3,7 %)	0,71 [0,43 – 1,19]	0,194		
<p>a: Meta-Analyse basierend auf den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT</p> <p>b: Meta-Analyse basierend auf den Studien SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2</p> <p>c: Meta-Analyse basierend auf den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); KI: Konfidenzintervall; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set bzw. der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in</p>								

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	
Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Related Impairment – Short Form 8a; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment							

Morbidität – Vasomotorische Beschwerden

VMS mit Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sind die Leitsymptome in der Menopause und können die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Durch die Erfassung von Häufigkeit und Schwere von VMS wird die spezifische Symptomlast der betroffenen Frauen abgefragt, sodass diesem Endpunkt eine zentrale Bedeutung im Anwendungsgebiet zukommt. Die Relevanz im Anwendungsgebiet wird sowohl von der EMA als auch dem G-BA bestätigt (European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020).

In den vorliegenden Studien wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die an moderaten bis schweren VMS litten. Diese Patientinnen können Alltagsaktivitäten nur mit deutlichen Einschränkungen fortsetzen (moderat) oder müssen diese aufgrund der Symptomatik gar einstellen (schwer). Aufgrund der erheblichen Beeinflussung der Lebensqualität und damit einhergehenden privaten und beruflichen Einschränkungen durch moderate und schwere VMS werden diese als schwerwiegende Symptome eingeordnet. Entsprechend werden bei der Ableitung des Zusatznutzens dieser Endpunktkategorie die Zielgrößenkriterien für schwerwiegende Symptome herangezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022).

VMS-Häufigkeit

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 86/ 513 Patientinnen (16,8 %) im Fezolinetant-Arm eine Reduktion der VMS-Häufigkeit um 100 % auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine vollständige Reduktion der VMS-Häufigkeit bei 36/ 523 Patientinnen (6,9 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 2,36 [95 %-KI: 1,64 – 3,40], p-Wert: < 0,001) vor. Der Anteil an Patientinnen, die einen vollständigen Rückgang moderater bis schwerer VMS erreichten, war unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo auf mehr als das Doppelte erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts. Auch bei den Analysen der Reduktion der VMS-Häufigkeit um mindestens 75 % und mindestens 50 % zeigte sich ein signifikanter und dauerhafter Effekt zum Vorteil von Fezolinetant im Vergleich zu Placebo.

VMS-Schwere

Eine klinisch relevante Reduktion der VMS-Schwere trat in der Meta-Analyse nach zwölf Wochen bei 217/ 513 Patientinnen (42,3 %) im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Reduktion der VMS-Schwere bei 124/ 523 Patientinnen (23,7 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,74 [95 %-KI: 1,45 – 2,09], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Reduktion der VMS-Schwere zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um mehr als 70 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 338/ 468 Patientinnen (72,2 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C VMS-Werts auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C VMS-Werts bei 207/ 445 Patientinnen (46,5 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,53 [95 %-KI: 1,36 – 1,71], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C VMS-Werts zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um mehr als 50 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Zusammenfassung der Morbidität – Vasomotorische Symptome

Insgesamt zeigte sich bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, eine erhebliche Verbesserung bis hin zum vollständigen Rückgang moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome. Für die Kategorie Morbidität – Vasomotorische Symptome ergibt sich aus den Ergebnissen folglich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

Morbidität – Schlafstörungen

In der Zeit der Menopause und darüber hinaus leidet ein beträchtlicher Anteil von Frauen unter Schlafproblemen und Schlafstörungen. Diese sind in hohem Maße patientenrelevant, da eine mangelhafte Schlafdauer oder -qualität sich in erheblichem Maß auf den Gesundheitszustand und das Befinden der Patientinnen auswirkt. Die Patientenrelevanz von Schlafstörungen wurde vom G-BA im Anwendungsgebiet bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020).

Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 252/ 511 Patientinnen (49,3 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SD SF 8b-Werts auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SD SF 8b-Werts bei 198/ 521 Patientinnen (38,0 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,28 [95 %-KI: 1,12 – 1,46], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SD SF 8b-Werts zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im

Vergleich zu Placebo um 28 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)

Eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SRI SF 8a-Werts trat in der Meta-Analyse nach zwölf Wochen bei 123/ 287 Patientinnen (42,9 %) im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SRI SF 8a-Werts bei 93/ 296 Patientinnen (31,4 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,24 [95 %-KI: 1,02 – 1,51], p-Wert: 0,031) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SRI SF 8a-Werts zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um 24 % erhöht.

Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbances (PGI-S SD)

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 293/ 511 Patientinnen (57,3 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-S SD-Werts auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-S SD-Werts bei 219/ 520 Patientinnen (42,1 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,35 [95 %-KI: 1,21 – 1,51], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-S SD-Werts zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um 35 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbances (PGI-C SD)

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 258/ 468 Patientinnen (55,1 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C SD-Werts auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C SD-Werts bei 166/ 444 Patientinnen (37,4 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,47 [95 %-KI: 1,27 – 1,69], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C SD-Werts zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um 47 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Zusammenfassung der Morbidität – Schlafstörungen

Insgesamt zeigt sich bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, eine bedeutsame Vermeidung bzw. Verbesserung von Schlafproblemen und Schlafstörungen. Für die Kategorie Morbidität - Schlafstörungen ergibt sich aus den Ergebnissen folglich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

Weitere Morbidität

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)

In der Lage zu sein, Alltagsaktivitäten inkl. Erwerbstätigkeit und Freizeitaktivität selbstbestimmt nachzugehen, hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen. Daher sind Arbeitsproduktivität und Aktivität von großer Relevanz. Die Aufrechterhaltung einer möglichst normalen Arbeitsproduktivität trotz VMS kann einen maßgeblichen Einfluss auf die eigene Selbstwahrnehmung als wertvoller Teil der Gesellschaft haben. Alltagsaktivitäten können in erheblichem Maß von moderaten und schweren VMS beeinträchtigt werden (Todorova et al., 2023). Aus gesellschaftlicher Sicht verursachen VMS (insbesondere schwere VMS) hohe indirekte Kosten, da bis zu einem Viertel der Arbeitszeit durch diese Symptome beeinträchtigt wird (DiBonaventura, Chandran, Hsu, & Bushmakim, 2013).

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 160/ 249 Patientinnen (64,3 %) im Fezolinetant-Arm und bei 122/ 239 Patientinnen (51,0 %) im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des Werts der WPAI-Domäne Präsentismus auf. In der WPAI-Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität trat bei 157/ 249 Patientinnen (63,1 %) im Fezolinetant-Arm und 115/ 239 Patientinnen (48,1 %) im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des Werts der Domäne auf. Weiterhin trat in der WPAI- Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung bei 292/ 511 Patientinnen (57,1 %) im Fezolinetant-Arm und bei 247/ 518 Patientinnen (47,7 %) im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des Werts der Domäne auf. In den drei WPAI-Domänen Präsentismus, Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität und Aktivitätsbeeinträchtigung lagen zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Fezolinetant vor (Präsentismus: RR: 1,25 [95 %-KI: 1,08 – 1,46], p-Wert: 0,004; Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität: RR: 1,31 [95 %-KI: 1,11 – 1,54], p-Wert: 0,001; Aktivitätsbeeinträchtigung: RR: 1,17 [95 %-KI: 1,04 – 1,31], p-Wert: 0,007). Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des WPAI-Werts in den Domänen Präsentismus, Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität oder Aktivitätsbeeinträchtigung zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um 17 - 31 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Zusammenfassung der weiteren Morbidität

Insgesamt zeigt sich bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, eine relevante Vermeidung von Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität und Aktivität. Für die Kategorie weitere Morbidität ergibt sich aus den Ergebnissen folglich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens und daher ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

Zusammenfassung der Morbidität

Zusammenfassend ergibt sich für die Domäne Morbidität ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

Lebensqualität

Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)

Der MENQOL ist ein krankheitsspezifisches Instrument, das speziell für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit menopausalen Beschwerden entwickelt und validiert wurde. Somit werden spezifische Beeinträchtigungen durch die vorliegende Erkrankung über den Zeitverlauf erfasst, was für die Patientinnen direkte Relevanz hat. Auch der G-BA bestätigte die Patientenrelevanz der spezifischen Lebensqualität im Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020).

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 503/ 1033 Patientinnen (48,7 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des MENQOL Gesamtscores auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des MENQOL Gesamtscores bei 398/ 1027 Patientinnen (38,7 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,21 [95 %-KI: 1,10 – 1,33], p-Wert: < 0,001) vor. Weiterhin trat in der Meta-Analyse nach zwölf Wochen bei 659/ 1033 Patientinnen (63,8 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung der vasomotorischen Domäne des MENQOL auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung der vasomotorischen Domäne bei 483/ 1028 Patientinnen (47,0 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,35 [95 %-KI: 1,25 – 1,45], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des MENQOL Gesamtscores zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant im Vergleich zu Placebo somit um mehr als 20 % beziehungsweise für die vasomotorische Domäne des MENQOL um 35 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 (Daten aus SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT) und Woche 52 (Daten aus SKYLIGHT-4) bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Zusammenfassung der Lebensqualität

Insgesamt zeigt sich bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, eine bedeutsame Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität. Für die Kategorie Lebensqualität ergibt sich aus den Ergebnissen folglich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

Verträglichkeit

Die Bedeutung Unerwünschter Ereignisse (engl. Adverse Event, AE) ist abhängig von ihrem Schweregrad und der Häufigkeit ihrer Symptome. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Erfassung von AE als patientenrelevant zu betrachten, da diese einen spürbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientinnen nehmen.

Unerwünschte Ereignisse (AE)

Bei der Betrachtung aller Gesamtraten an Unerwünschten Ereignissen zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor.

In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 446/ 1038 Patientinnen (43,0 %) AE im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden AE bei 459/ 1038 Patientinnen (44,2 %) dokumentiert. Weiterhin wurden schwerwiegende AE bei 18/ 1038 Patientinnen (1,7 %) im Fezolinetant-Arm und bei 8/ 1038 Patientinnen (0,8 %) im Placebo-Arm dokumentiert. Schwere AE traten in der Meta-Analyse bis Woche zwölf bei 12/ 1038 Patientinnen (1,2 %) im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden schwere AE bei 17/ 1038 Patientinnen (1,6 %) dokumentiert. Nicht schwere AE traten im Fezolinetant-Arm bei 443/ 1038 Patientinnen (42,7 %) und im Placebo-Arm bei 454/ 1038 Patientinnen (43,7 %) auf. Darüber hinaus traten in der Meta-Analyse bis Woche zwölf bei 27/ 1038 Patientinnen (2,6 %) im Fezolinetant-Arm und bei 38/ 1038 Patientinnen (3,7 %) im Placebo-Arm AE auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

AE nach Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugten Begriffen (engl. Preferred Term, PT) wiesen nur in wenigen Fällen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fezolinetant und Placebo auf. In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Psychiatrische Erkrankungen dabei häufiger im Fezolinetant-Arm als im Placebo-Arm auf. COVID-19 Infektionen zeigten sich hingegen häufiger im Placebo-Arm. Insgesamt liegen damit vergleichbare Sicherheitsprofile zwischen Fezolinetant und Placebo vor.

Zusammenfassung der Verträglichkeit

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten an Unerwünschten Ereignissen (einschließlich schwerwiegender, schwerer, nicht schwerer AE sowie AE, die zum Therapieabbruch führten) zwischen Fezolinetant und Placebo. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Fezolinetant auf Placebo-Niveau, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine sichere und wirksame Therapie zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, da die verfügbaren Behandlungsoptionen stark eingeschränkt sind. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nur die Behandlung mittels HT zugelassen und GKV-erstattbar. Da jedoch ca. 80 % der Patientinnen aufgrund einer Kontraindikation, bestehender medizinischer Risiken oder persönlicher Gründe nicht für eine HT in Frage kommen, bleibt derzeit der Großteil der Patientinnen mit VMS unbehandelt. Fezolinetant ist der erste NK3R-Antagonist mit der Ziel-Indikation moderater bis schwerer VMS, die mit der Menopause assoziiert sind. Durch den neuartigen Wirkmechanismus ist es mit Fezolinetant erstmalig möglich, Patientinnen mit VMS zu behandeln, ohne auf eine HT zurückgreifen zu müssen, und sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere vasomotorischer Symptome deutlich zu verringern. Dies eröffnet Therapiemöglichkeiten für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen und stellt eine nicht-hormonelle Alternative für Patientinnen dar, die für eine HT in Frage kommen. Daher kann mit Fezolinetant die derzeit bestehende therapeutische Lücke mit einer sicheren, wirksamen und nicht hormonellen Behandlung im Anwendungsgebiet geschlossen werden. Dies wurde bereits in Empfehlungen internationaler Leitlinien zu nicht-hormonellen

Therapien von VMS aus dem Jahr 2023 berücksichtigt (The North American Menopause Society, 2023).

Zusammengefasst konnte basierend auf der umfassenden Evidenz aus den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT gezeigt werden, dass Fezolinetant bei Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, gegenüber der zVT folgende statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bietet:

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

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 lautet folgendermaßen:

Welcher Zusatznutzen besteht hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung mit Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind?

Patientenpopulation

Für Fezolinetant ergibt sich eine Zielpopulation von Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Diese Zielpopulation enthält zwei Teilpopulationen: Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, (im Folgenden „Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen“) und Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben (im Folgenden „Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen“).

Intervention

Der Behandlungsmodus für Fezolinetant ergibt sich aus den Angaben in der aktuellen Fachinformation (Astellas Pharma Europe B.V., 2023b). Fezolinetant wird einmal täglich als 45,0 mg orale Dosis von den Patientinnen eingenommen. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fezolinetant im vorliegenden Anwendungsgebiet ist folgende:

- a) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine Hormontherapie (HT) in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben (entspricht Teilpopulation b) im vorliegenden Dossier, siehe Tabelle 1-6 in Modul 1)
 - 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)) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020)
- b) 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 (entspricht Teilpopulation a) im vorliegenden Dossier, siehe Tabelle 1-6 in Modul 1)
 - Beobachtendes Abwarten (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020)

Die Wahl der zVT wird in Modul 3 in Abschnitt 3.1 begründet.

Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte der folgenden Kategorien wurden berücksichtigt:

- Mortalität (nicht relevant)
- Morbidität – Vasomotorische Beschwerden
- Morbidität – Schlafstörungen
- Weitere Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fezolinetant wird auf Grundlage einer Meta-Analyse der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT vorgenommen. Bei allen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte (RCT) und multizentrische Studien im Parallelgruppendesign. Die Studien entsprechen somit der Evidenzstufe Ib (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008). Den Goldstandard zur Bewertung der Ergebnisse klinischer Studien stellen Meta-Analysen bzw. gepoolte Analysen dar, die auf methodisch hochwertigen RCTs basieren. Meta-Analysen bilden somit die höchste Evidenzstufe Ia. Aufgrund weitgehend identischer Studiendesigns, der identischen Vergabe der Studienmedikation, in wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfpläne sowie der Homogenität der im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Studienpopulationen ist eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studien methodisch sinnvoll.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Dabei wird zwischen Patientinnen unterschieden, die für eine HT in Frage kommen oder nicht für eine HT in Frage kommen. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Die Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1).

Es erfolgte keine Einschränkung nach Studiendauer bzw. Behandlungszeitraum, da die Behandlung mit Fezolinetant gemäß Fachinformation kontinuierlich erfolgt, solange die VMS anhalten; eine minimale oder maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben (Astellas Pharma Europe B.V., 2023b).

Berücksichtigt wurden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts. Ausgeschlossen wurden noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Patientenpopulation, für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patientenpopulation	Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die nicht für eine HT in Frage kommen	E1	Andere Population	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention	Behandlung mit Fezolinetant einmal täglich als 45,0 mg orale Dosis gemäß Fachinformation	E2	<ul style="list-style-type: none"> Andere Intervention Behandlung abweichend von der Fachinformation 	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo	E3	Andere Therapie	A3	Therapien der zVT gemäß Modul 3, Abschnitt 3.1.1
Endpunkte	Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit 	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit berichtet	A4	Endpunktkategorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	Hochgradige Evidenz
Studiendauer	Keine Einschränkungen				

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

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E6	<ul style="list-style-type: none"> Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen liefern Mehrfachpublikationen 	A6	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich
Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	E7	Andere Sprachen	A7	Verständnis der Inhalte

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HT: Hormontherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Patientenpopulation, für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patientenpopulation	Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die für eine HT in Frage kommen	E1	Andere Population	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention	Behandlung mit Fezolinetant einmal täglich als 45,0 mg orale Dosis gemäß Fachinformation	E2	<ul style="list-style-type: none"> Andere Intervention Behandlung abweichend von der Fachinformation 	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	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))	E3	Andere Therapie	A3	Therapien der zVT gemäß Modul 3, Abschnitt 3.1.1
Endpunkte	Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit 	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit berichtet	A4	Endpunktkategorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	Hochgradige Evidenz
Studiendauer	Keine Einschränkungen				
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E6	<ul style="list-style-type: none"> Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen liefern Mehrfachpublikationen 	A6	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich
Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	E7	Andere Sprachen	A7	Verständnis der Inhalte
Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HT: Hormontherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Fezolinetant erfolgte am 01.12.2023 für die gesamte Studienpopulation in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Dialog sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche der Cochrane Library. Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurde eine Einschränkung auf die Jahre 1999 bis zum Datum der Suche vorgenommen. In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suche auf englisch- und deutschsprachige Studien sowie auf den Zeitraum von 1946 (MEDLINE) bzw. 1947 (EMBASE) bis zum Datum der Suche eingeschränkt.

Zudem wurden in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE alle weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, die nicht als RCT identifiziert wurden. Zur Identifikation von RCT wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) eingesetzt (Wong, Wilczynski, & Haynes, 2006). In der Datenbank EMBASE wurden darüber hinaus alle bereits zuvor in den Datenbanken EMBASE oder MEDLINE identifizierten Treffer als Duplikate ausgeschlossen.

Die Suche innerhalb der Datenbanken erfolgte für die gesamte Patientenpopulation von Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Bei der Sichtung der Volltexte wurden beide Teilpopulationen (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), sowie Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die nicht für eine HT in Frage kommen, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben (Teilpopulation a) separat anhand der jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie

durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde gemäß den Vorgaben des G-BA mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 18.12.2023 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; <https://trialsearch.who.int>) und im Clinical Trials Information System der EMA (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) und im Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>). Die Suche im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wurde auf der Internetseite [clinical trials classic](https://classic.clinicaltrials.gov) (<https://classic.clinicaltrials.gov>) durchgeführt. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Dokumentation der zugehörigen Suchstrategien im AMIce sowie im Suchportal der EMA ist gemäß Vorgaben des G-BA nicht erforderlich.

Die Suche erfolgte jeweils nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Fezolinetant zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien für die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR und ICTRP sowie die Anzahl der Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D dargestellt. Die gesamte Recherche ist in Modul 5 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 18.12.2023 nach den oben beschriebenen Vorgaben durchgeführt. Es wurde jeweils eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Fezolinetant und der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo (für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, Teilpopulation a) bzw. 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)) (für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, Teilpopulation b) vorgenommen. Als Suchbegriffe wurden die Studientiteln (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT) und die jeweiligen Studiennummern (NCT04003155, NCT04003142, NCT04003389 und NCT05033886) verwendet. Es wurden alle Treffer im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren gesichtet. Dabei wurden keine

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

relevanten randomisierten kontrollierten Studien für die Nutzenbewertung von Fezolinetant in den vorliegenden Indikationen gefunden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden alle Duplikate entfernt. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand der Titel und Abstracts identifiziert und im Volltext gesichtet. Dabei wurden die Studien auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander überprüft. Die Volltexte wurden für beide Teilpopulationen separat anhand der jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/ Studien erstellt.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifikationsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien (je Teilpopulation) bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt gemäß der oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Randomisiert kontrollierte Studien

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT.

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern könnte. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die

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

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten randomisierten kontrollierten Studien erfolgte nach dem CONSORT-Statement.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fezolinetant für Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischer Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind und die nicht für eine HT in Frage kommen, erfolgt anhand der Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT-4, SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2 im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind Kapitel 4.3.1.3 (Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien) zu entnehmen. Daher wurde auf eine separate Darstellung der einzelnen Studien verzichtet.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden sowohl demographische Charakteristika zu Baseline als auch Krankheitscharakteristika berichtet:

Demographische Charakteristika

- Ethnizität
- Alter
- Body-Mass-Index
- Geographische Region
- Raucherstatus
- Alkoholkonsum

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Hitzewallungen
- Amenorrhoe
- Oophorektomie
- Hysterektomie

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Eine Übersicht der patientenrelevanten und im Dossier dargestellten Studienendpunkte ist in Tabelle 4-4 enthalten.

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

Tabelle 4-4: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Fezolinetant

Kategorie	Endpunkt	Instrument/ Details	SKYLIGHT-1	SKYLIGHT-2	SKYLIGHT-4	DAYLIGHT
Morbidität	VMS-Häufigkeit	VMS-Tagebuch	X	X	-	X
	VMS-Schwere	VMS-Tagebuch	X	X	-	X
	Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)	PGI-C VMS	X	X	-	X
	Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)	PROMIS SD SF 8b	X	X	-	X
	Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)	PROMIS SRI SF 8a	X	X	-	-
	Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)	PGI-S SD	X	X	-	X
	Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)	PGI-C SD	X	X	-	X
	Psychische Gesundheit (PHQ-4)	PHQ-4	-	-	-	X
	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	EQ-5D-5L VAS	X	X	X	X
	Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)	WPAI	X	X	-	X
Lebensqualität	Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)	MENQOL	X	X	X	X
	Weibliche Sexualfunktion (FSFI)	FSFI	-	-	-	X
Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse (AE)		X	X	X	X
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	Gebärmutterblutungen	X	X	X	X
		Endometrium-hyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium	X	X	X	X
		Erhöhte Leberwerte	X	X	X	X

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

Kategorie	Endpunkt	Instrument/ Details	SKYLIGHT-1	SKYLIGHT-2	SKYLIGHT-4	DAYLIGHT
		Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 %	X	X	X	X
		Thrombozytopenie	X	X	X	X
		Suchtanfälligkeit	X	X	X	X
		Depressionen	X	X	X	X
		Schlaflosigkeit	X	X	X	X
		Auswirkungen auf Erinnerungsvermögen	X	X	X	X
<p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderen Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; FSFI: Female Sexual Function Index; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; PHQ-4: Patient Health Questionnaire-4; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information Sleep Related Impairment – Short Form 8a; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>						

VMS-Häufigkeit und VMS-Schwere

Beim primären Endpunkt der durchgeführten Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 sowie DAYLIGHT wurde die Veränderung der moderaten bis schweren VMS untersucht. Hierbei wurde zum einen die Häufigkeit dieser Symptome, zum anderen die Schwere der Symptome über die Studiendauer mit Hilfe eines elektronischen Tagebuchs dokumentiert und anschließend ausgewertet (Tabelle 4-17 und Tabelle 4-24). In zahlreichen aktuellen Studien werden VMS-Tagebücher zur Erfassung von VMS eingesetzt (Avis, Levine, & Coeytaux, 2022; Coborn et al., 2022; Sauer, Tottenham, Ethier, & Gordon, 2020). Somit stellen VMS-Tagebücher ein valides Instrument dar, um Menopause-assoziierte VMS bezüglich Häufigkeit und Schwere zu erheben.

Patientenrelevanz

VMS mit Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sind die Leitsymptome in der Menopause und können die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Bis zu 80 % der Frauen leiden während der Menopause unter VMS, während diese meist als moderat bis schwer eingestuft werden (Freeman, Sammel, & Sanders, 2014; Gold et al., 2006). VMS sind zudem der Hauptgrund, weshalb sich Frauen in der Menopause in ärztliche Behandlung begeben (Williams et al., 2007). Mit der Erfassung von Häufigkeit und Schwere von VMS wird die spezifische Symptomlast der betroffenen Frauen abgefragt, sodass diesem Endpunkt eine zentrale Bedeutung im Anwendungsgebiet zukommt. VMS zählen zu den Östrogenmangelsymptomen und die Relevanz des Endpunkts in diesem Anwendungsgebiet wird auch von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) bestätigt. Gemäß der Leitlinie „Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women“ sollten Häufigkeit und Schwere von VMS den primären Endpunkt für Studien zur Wirksamkeit von Östrogenmangelsymptomen darstellen (European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005). VMS gehen zudem häufig mit Beeinträchtigungen des Schlafes der betroffenen Frauen einher, da die Patientinnen beim Auftreten schwerer VMS in der Nacht heiß und schwitzend aufwachen und aktiv handeln müssen, um den Zustand zu beheben.

Die Patientenrelevanz von VMS und Schlafstörungen wurde vom G-BA in der Indikation moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, in den Beratungsgesprächen nach § 8 AM-NutzenV am 29. November 2018 und am 25. Juni 2020 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020) bestätigt.

Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) und Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)

Für die Erhebung von Schlafstörungen und schlafbezogenen Beeinträchtigungen wurde das Patient-reported Measurement Information System (PROMIS) verwendet, wobei die Patientinnen ihre Schlafstörungen im Allgemeinen/ Sleep Disturbance (SD, 8-item Short form (SF) 8b) und die Beeinträchtigungen durch ihre Schlafbezogenen Beeinträchtigungen/ Sleep Related Impairment (SRI, 8-item Short form 8a) selbst bewerteten (Tabelle 4-34 und Tabelle

4-41). Im Rahmen des sogenannten sleep-wake-Projekts wurden die patientenberichteten Item-Datenbanken Sleep Disturbance und Sleep-Related Impairment durch einen systematischen integrativen Prozess einschließlich psychometrischer Analyse entwickelt. Die Validität dieser Item-Datenbank wurde sowohl durch eine moderate bis hohe Korrelation mit bestehenden Skalen als auch durch signifikante Unterschiede der Sleep Disturbance und Sleep-Related Impairment Scores zwischen Teilnehmern mit bzw. ohne Schlafstörungen bestätigt (Buysse et al., 2010; Yu et al., 2011). Die PROMIS-Skalen Sleep Disturbance und Sleep-Related Impairment verfügen daher über eine hohe Reliabilität und Validität. Der PROMIS SD SF 8b und der PROMIS SRI SF 8a wurden bei Frauen mit moderaten bis schweren VMS validiert und zeigten die Relevanz und Eignung dieser Fragebögen im vorliegenden Anwendungsgebiet (English et al., 2021; Schultz, Morga, Siddiqui, & Rhoten, 2023).

Patientenrelevanz

In der Zeit der Menopause und darüber hinaus leidet eine beträchtliche Anzahl von Frauen unter Schlafproblemen. Die Prävalenzraten der selbstberichteten Schlafprobleme liegen zwischen 40 - 56 %, wobei 26 % der Patientinnen unter schweren Symptomen leiden, die den Lebensalltag beeinträchtigen (Baker, de Zambotti, Colrain, & Bei, 2018). Eine langfristige Störung des Schlafverhaltens, wie es häufig im Zusammenhang mit VMS der Fall ist, kann zu einem erheblichem Leidensdruck der Patientinnen führen. Darüber hinaus können Schlafstörungen und Schlafprobleme neben den direkten Auswirkungen auf das körperliche Empfinden, die Leistungsfähigkeit und die Psyche auch langfristige gesundheitliche Schäden verursachen. Die dauerhaften Auswirkungen von Schlafverlust und Schlafstörungen werden mit einer Vielzahl von gesundheitsschädlichen Folgen in Verbindung gebracht, darunter einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, Diabetes, Fettleibigkeit, Depressionen, Herzinfarkte und Schlaganfälle (Institute of Medicine Committee on Sleep & Research, 2006). Neuere Studien legen nahe, dass die Auswirkungen schwerer Schlaflosigkeitssymptome über die unmittelbare Inanspruchnahme des Gesundheitswesens und Lebensqualität bis hin zur langfristigen psychischen und physischen Gesundheit reichen, wenn sie unbehandelt bleiben. Schlafstörungen sind somit in hohem Maße patientenrelevant, da eine mangelhafte Schlafdauer oder -qualität sich in erheblichem Maß auf den Gesundheitszustand und das Befinden der Patientinnen auswirkt.

Die Patientenrelevanz von VMS und Schlafstörungen wurde vom G-BA in der Indikation moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind in den Beratungsgesprächen nach § 8 AM-NutzenV am 29. November 2018 und am 25. Juni 2020 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020) bestätigt.

Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) und Patient Global Impression of Severity/ Change in Sleep Disturbance (PGI-S/ -C SD)

Die Patient Global Impression (PGI) bewertet den von der Patientin wahrgenommenen Schweregrad ihres Zustands (PGI-S) und die von der Patientin wahrgenommene Veränderung gegenüber dem Beginn der Behandlung (PGI-C). In den vorliegenden Studien wurden die PGI-Skalen verwendet, um aussagekräftige patientenindividuelle Veränderungen im Laufe der Zeit bei VMS (PGI-C) und Schlafstörungen (PGI-S und PGI-C) zu bewerten (Tabelle 4-31 und

Tabelle 4-47 und Tabelle 4-54). Die beiden Fragebögen PGI-S und PGI-C sind validierte Fragebögen zur Erhebung der Veränderung des Gesundheitszustands und der Krankheitsschwere (Hurst & Bolton, 2004; Snyder, Tao, Svetnik, Lines, & Herring, 2021). Die Gesamtwahrnehmung der Patienten in Bezug auf den Schweregrad und die Veränderung von Symptomen kann mittels PGI-S und PGI-C auf eine einfache und valide Art und Weise erfasst werden, die sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Praxis leicht durchführbar ist (Viktrup, Hayes, Wang, & Shen, 2012).

Patientenrelevanz

Bei VMS und Schlafstörungen handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte, die im Rahmen der vorliegenden Studien erhoben werden. Der Schweregrad sowie die Veränderung dieser Parameter stellen ebenfalls wichtige Faktoren für die Patientinnen dar, da diese Endpunkte abbilden, wie die Patientin sich fühlt und ihre Erkrankung empfindet. Mit dem PGI-S wird der wahrgenommene Schweregrad bewertet. Mit Hilfe des PGI-C gibt die Patientin ihren subjektiven Eindruck zur Verbesserung oder Verschlechterung ihres Gesundheitszustands im Vergleich zum Referenzzeitpunkt bei Studienbeginn an. Das Empfinden der Verbesserung der eigenen Symptomatik, also eine Wirksamkeitsbewertung sowie die Einordnung des Schweregrads, sind für die Patientinnen von großer Bedeutung. Daher werden die Fragebögen PGI-S und PGI-C als patientenrelevant angesehen.

Die Erhebung des PGI-C wurde vom G-BA grundsätzlich als geeignete Methode zur Selbsteinschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands erachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2017). Weiterhin wurde der PGI-C zur Selbsteinschätzung der respiratorischen Kondition (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015) und eine Variante des PGI-S zur Erfassung des Schweregrads von atopischer Dermatitis im Kopf-Hals-Bereich (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022b) vom G-BA für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Psychische Gesundheit (PHQ-4)

Zur Bewertung der psychischen Gesundheit in den Bereichen Angst und Depression wurde in den vorliegenden Studien der Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) herangezogen (Tabelle 4-57). Die Reliabilität und Validität des PHQ-4, sowie der Subskalen des PHQ-2 und des GAD-2 als Ultrakurzzeitmessungen von Depressionen und Angstzuständen in der Allgemeinbevölkerung wurden in einer Studie validiert (Löwe, Unützer, Callahan, Perkins, & Kroenke, 2004).

Patientenrelevanz

Veränderungen der Stimmung sind bei Frauen im reproduktiven Alter weit verbreitet und werden mit hormonellen Schwankungen und reproduktiven Ereignissen wie dem Übergang in die Menopause begründet (Rapkin, Mikacich, Moatakef-Imani, & Rasgon, 2002). Bis zu 40 % der Frauen, die sich in der Menopause befinden, leiden unter depressiven Symptomen, die Prävalenz variiert je nach Studie jedoch erheblich (Chung et al., 2018). Die Ergebnisse einer gepoolten Analyse zeigen den wechselseitigen Zusammenhang zwischen VMS und depressiver Stimmung: Frauen mit VMS haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine anschließende depressive Stimmung und Frauen mit depressiver Stimmung haben mit höherer

Wahrscheinlichkeit auch VMS. Die Qualität des Schlafs spielt für die Beziehung zwischen VMS und depressiven Symptomen eine wichtige Rolle, auch wenn der genaue Einfluss noch unklar ist (Chung et al., 2018). Depressionen und Ängste sind wichtige Symptome mit großem Einfluss auf die Patientinnen im Anwendungsgebiet. Die Erfassung mittels PHQ-4 ist daher als patientenrelevant einzustufen.

Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Der European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L) ist ein standardisierter Fragebogen zur Erfassung des gegenwärtigen Gesundheitszustands und stellt ein einfaches, generisches Maß für den Gesundheitszustand in der klinischen und wirtschaftlichen Bewertung (Herdman et al., 2011) dar. Die Bewertung anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L ist eine von der Patientin selbst durchgeführte Messung, die den selbst eingeschätzten Gesundheitszustand quantitativ beurteilt (Tabelle 4-61). Der EQ-5D-5L ist ein von der Forschergruppe EuroQol entwickelter, validierter und anerkannter Fragebogen zur Messung der krankheitsübergreifenden Lebensqualität (Rabin & Charro, 2001). Der Einsatz der EQ-5D-5L VAS zur Bestimmung der Lebensqualität ist in klinischen, wie auch in bevölkerungsbezogenen und gesundheitsökonomischen Studien weit verbreitet und wird als ein verlässliches und valides Erhebungsinstrument vielfältig zur Erfassung des Gesundheitszustandes der Patientinnen eingesetzt (Feng, Kohlmann, Janssen, & Buchholz, 2021).

Patientenrelevanz

Gesundheit ist laut Definition der Weltgesundheitsorganisation ein Zustand des vollkommenen physischen, geistigen und sozialen Wohlbefindens (The World Health Organisation, 2006). Der Gesundheitszustand ist von direkter und hoher Relevanz, da er Aufschluss darüber gibt, wie das derzeitige Befinden einer Patientin ist. Somit bezieht sich der Gesundheitszustand nicht nur auf die rein physischen Funktionsebenen, sondern wird um die psychische und soziale Komponente erweitert. Ein verschlechterter Gesundheitszustand hat weitreichende Folgen mit erheblichen Auswirkungen auf alle Bereiche des Lebens. Da das Instrument EQ-5D-5L VAS insgesamt der Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient und es sich bei dem Gesundheitszustand der Patientinnen um eine besonders relevante und folgenreiche Kenngröße handelt, werden dessen Ergebnisse als patientenrelevant eingeordnet.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)

Mit Hilfe des Work Productivity and Activity (WPAI) Fragebogens (Reilly Associates, 2019a) wurde die VMS-bezogene Arbeitsproduktivität und Aktivität untersucht (Tabelle 4-70). Beim WPAI-Fragebogen handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen in den Bereichen Arbeit und alltägliche Aktivitäten. Von diesem Fragebogen liegt eine Version speziell zur Einschätzung der Auswirkungen menopausaler Symptome vor (WPAI: Menopause) (Reilly Associates; Reilly, Zbrozek, & Dukes, 1993), die in adaptierter Form für das Studienprogramm von Fezolinetant verwendet wurde.

Patientenrelevanz

Die Arbeitsproduktivität und Aktivität sind von großer Relevanz für Patientinnen, da es einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen hat, ob sie in der Lage sind, ihren Alltagsaktivitäten inkl. Erwerbstätigkeit und Freizeitaktivität selbstbestimmt in dem Maß nachzugehen, wie sie es sich wünschen. Die Aufrechterhaltung einer möglichst normalen Arbeitsproduktivität trotz VMS kann einen maßgeblichen Einfluss auf die eigene Selbstwahrnehmung als wertvoller Teil der Gesellschaft haben und beeinflusst außerdem stark, wie die Umwelt die Patientin wahrnimmt. Die Arbeitsproduktivität kann in einem erheblichen Maß von VMS beeinflusst werden und korreliert mit dem Schweregrad der Symptome (Todorova et al., 2023). Frauen mit schwerem VMS berichteten etwa 12 - 27 % mehr Beeinträchtigungen ihrer Arbeit als Frauen mit nur leichten VMS (DiBonaventura et al., 2013). Aus gesellschaftlicher Sicht verursachen VMS (insbesondere schwere VMS) hohe indirekte Kosten, da bis zu einem Viertel der Arbeitszeit durch diese Symptome beeinträchtigt wird (DiBonaventura et al., 2013). Auch bei der Beeinträchtigung der Aktivität ist der Schweregrad der VMS mit dem Grad der Beeinträchtigung bei den täglichen Aktivitäten verbunden. Wie bei der Beeinträchtigung der Arbeit gilt dies insbesondere für Frauen mit schweren VMS, die im Vergleich zu Frauen mit leichten VMS eine zusätzliche Beeinträchtigung von 13 - 26 % bei ihren alltäglichen Aktivitäten erfahren (DiBonaventura et al., 2013).

Der WPAI wurde bereits im Verfahren von Mepolizumab (Verfahren Nr. 758) im Bereich der Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung als patientenrelevant bewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022a).

Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)

Der MENQOL ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der spezifisch für postmenopausale Frauen entwickelt wurde. Es existieren zwei Versionen des MENQOL-Fragebogens: Die originäre Version, in der das Auftreten von Beschwerden im letzten Monat erfragt wird, und die modifizierte Version, in der das Auftreten der Beschwerden in der letzten Woche bewertet sowie die Abfrage von Nebenwirkungen in der physischen Domäne ergänzt wird. Sowohl die originäre 1-Monats-Version des MENQOL als auch die im Studienprogramm zu Fezolinetant verwendete 1-Wochen-Version (Tabelle 4-77) zeigen in psychometrischen Analysen eine gute Reliabilität, Konstruktvalidität und Änderungssensitivität bei postmenopausalen Frauen (Astellas Pharma Europe B.V., 2023a; Hilditch et al., 1996; Kulasingam, Moineddin, Lewis, & Tierney, 2008; Lewis, Hilditch, & Wong, 2005). Darüber hinaus wurden beide Versionen in einer Reihe von Studien bei Frauen mit VMS, die mit der Menopause assoziiert sind oder therapiebedingt auftreten, verwendet und weiter validiert (Bushmakin, Abraham, Pinkerton, Cappelleri, & Mirkin, 2014; Constantine et al., 2019; Dolye et al., 2018; Gelfand et al., 2003; Hilditch, 2003; Radtke, Terhorst, & Cohen, 2011; Xiao, Jiang, Chen, Montero, & Diaby, 2018).

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst das subjektive Wohlbefinden in verschiedenen Lebensbereichen (physische, psychologische, soziale, familiäre und arbeitsbezogene Faktoren) und geht damit deutlich über Aussagen zum individuellen

Gesundheitszustand hinaus. Die Bewertung erfolgt über die subjektive Wahrnehmung der Patientin selbst. Der MENQOL ist ein krankheitsspezifisches Instrument, das speziell für Patientinnen mit menopausalen Beschwerden entwickelt wurde. Somit werden spezifische Beeinträchtigungen durch die vorliegende Erkrankung über den Zeitverlauf erfasst, was für die Patientinnen direkte Relevanz hat.

Auch der G-BA bestätigte in Beratungsgesprächen nach § 8 AM-NutzenV am 29. November 2018 und am 25. Juni 2020 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020) die Patientenrelevanz der spezifischen Lebensqualität im Anwendungsgebiet.

Weibliche Sexualfunktion (FSFI)

Um sexuelle Beeinträchtigungen der Patientinnen einzuschätzen, wurde der Female Sexual Function Index (FSFI) verwendet (Tabelle 4-86). Der FSFI ist ein anerkannter Fragebogen zur Messung der sexuellen Funktionsfähigkeit bei Frauen, dessen Zuverlässigkeit im Hinblick auf die konvergente und diskriminante Validität in diversen Studien gezeigt wurde (Meston, 2003; Rosen et al., 2000; Wiegel, Meston, & Rosen, 2005). In die Validierungen waren Patientinnen aller Altersgruppen und menopausaler Stadien eingeschlossen. Der FSFI ist folglich ein valides Instrument zur Bestimmung der sexuellen Funktionsfähigkeit bei menopausalen Frauen.

Patientenrelevanz

In der Menopause kommt es zu endokrinen, physischen und psychischen Veränderungen bei den Patientinnen. Unter anderem kommt es in Folge des Östrogenmangels zu einer vulvovaginalen Atrophie (VVA), also einer Rückbildung des Vagina- und Vulvagewebes. Symptome einer VVA schließen unter anderem vaginale Trockenheit, Juckreiz, Schmerzen oder Schmierblutungen während des Geschlechtsverkehrs ein (Naumova & Castelo-Branco, 2018). Als Folge tritt bei vielen Frauen in der Menopause eine verminderte Libido auf, die eine verminderte sexuelle Funktionsfähigkeit zur Folge haben kann (Avis, Brockwell, et al., 2009). Ob diese Abnahme auf das Altern oder auf krankheitsbezogene Variablen zurückzuführen ist, ist nicht eindeutig geklärt. Mehrere Studien berichten über eine schlechtere sexuelle Funktion bei postmenopausalen Frauen im Vergleich zu prämenopausalen Frauen (Worsley, Bell, Gartoulla, & Davis, 2017). Die sexuelle Funktion ist ein wichtiger Bestandteil des Lebens und der Lebensqualität von Frauen und erfährt zunehmend öffentliche, pharmazeutische und medizinische Aufmerksamkeit. Mehr als 75 % der Frauen mittleren Alters gaben in der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) an, dass Sex mäßig bis extrem wichtig ist (Cain et al., 2003). Daher wird die Erfassung der sexuellen Funktionsfähigkeit als wichtiger und patientenrelevanter Endpunkt im Anwendungsgebiet angesehen und der Domäne Lebensqualität zugeordnet.

Unerwünschte Ereignisse

Die Verträglichkeit von Fezolinetant wurde über das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (engl. Adverse Event, AE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (engl. Serious Adverse Event, SAE) untersucht. Darüber hinaus wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest, AESI) dokumentiert. AESI stellen substanzspezifische AE dar, deren Analyse für die Einschätzung des Sicherheitsprofils

der zu bewertenden Substanz besonders wichtig ist. Die detaillierte Beschreibung der Operationalisierungen findet sich in Tabelle 4-90 und Tabelle 4-96. Die Auswahl der AESI erfolgte unter Berücksichtigung von verfügbaren präklinischen sowie klinischen Daten früherer Phasen, relevanter Literatur, dem berichteten Sicherheitsprofil der Wirkstoffklasse sowie biologischer Plausibilität. Die Definitionen der AESI basieren auf Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Terms, standardisierten MedDRA-Abfragen (engl. Standardised MedDRA Queries, SMQs), High Level Group Terms (HLGTs), High Level Terms (HLTs), Systemorganklassen (engl. System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Bezeichnungen (engl. Preferred Terms, PTs). Search Terms waren:

- Abuse Potential (Suchtanfälligkeit)
- Depression (Depressionen)
- Effect on Memory (Auswirkungen auf Erinnerungsvermögen)
- Effect on Wakefulness (Schlaflosigkeit)
- Endometrial Carcinoma or Proliferative Disorder (Endometrium-hyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium)
- Fractures (Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 %)
- Liver Tests Elevated (Erhöhte Leberwerte)
- Thrombocytopenia (Thrombozytopenie)
- Uterine Bleeding (Gebärmutterblutungen)

Erhebungen zu AESI schlossen einen Fragebogen zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (Columbia Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS]), die Erfassung der Endometriumgesundheit (Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium), die Untersuchung von Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 %, sowie weiterer Faktoren wie Gebärmutterblutungen, Thrombozytopenien, erhöhte Leberwerte, Suchtanfälligkeit, Schlaflosigkeit und Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen ein. Generell wurden durch die Behandlung mit Fezolinetant keine negativen Auswirkungen auf diese Parameter erwartet. Dennoch wurde vor dem Hintergrund der bestehenden Leitlinie für die Entwicklung einer HT der Food and Drug Administration (FDA) im Studienprogramm von Fezolinetant ein intensives Monitoring durchgeführt, auch wenn die Behandlung mit Fezolinetant keine hormonelle Therapie darstellt.

Die Dokumentation der AE erfolgte durch den Prüfarzt hinsichtlich der Kodierung der AE gemäß dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) in der Version 23.0 bzw. 25.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT). Die AE wurden von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) und die Erhöhung der Leberwerte wurde von einem Liver Safety Monitoring Panel (LSMP) für die Dauer der jeweiligen Studie beaufsichtigt. Demnach wurden die Erhebung und Dokumentation nach den allgemein anerkannten internationalen Standards vorgenommen und sind entsprechend validiert.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Verträglichkeit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (Bundesministerium der Justiz, 2010), da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientinnen besteht. Dies wurde auch seitens des G-BA in den Beratungsgesprächen nach § 8 AM-NutzenV am 29. November 2018 und am 25. Juni 2020 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020) bestätigt. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad und der Häufigkeit ihrer Symptome. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Erfassung von AE als patientenrelevant zu betrachten, da diese einen spürbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientinnen nehmen.

Fazit:

Die im Studienprogramm geplanten patientenrelevanten Endpunkte können den Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zugeordnet werden und entsprechen somit den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA. Mortalität wurde im Rahmen der Kategorie Verträglichkeit dokumentiert. Die oben beschriebenen Endpunkte basieren vorrangig auf Patientenberichten. Aus Sicht der Astellas Pharma GmbH sind krankheitsbedingte Symptome sowie die durch Krankheitslast beeinflusste Lebensqualität, die über eine Selbsteinschätzung durch die Patientin erhoben werden, grundsätzlich patientenrelevant. Die geplanten Endpunkte erfassen wesentliche Symptome und die Lebensqualität der Patientinnen im Anwendungsgebiet und werden über geeignete Messinstrumente erhoben. Schlussfolgernd sind die genannten Endpunkte patientenrelevant und für die Herleitung eines Zusatznutzens von Fezolinetant im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet.

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Analysepopulationen

Im Rahmen des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung wurden für jede der dargestellten Studien folgende Analysepopulationen herangezogen:

Die Intention-to-treat (ITT) Analysis Sets umfassen alle Patientinnen, die auf Fezolinetant 45 mg oder Placebo randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Patientinnen werden entsprechend der randomisierten Behandlung analysiert, unabhängig davon, welche Intervention tatsächlich verabreicht wurde. Die ITT Analysis Sets werden für die Berichterstattung zu Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität sowie für die Zusammenfassung demographischer Patientenmerkmale verwendet.

Die Safety (SAF) Analysis Sets umfassen alle Patientinnen, die auf Fezolinetant 45 mg oder Placebo randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-

Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Patientinnen werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, unabhängig von der Randomisierung. Eine Patientin, die fälschlicherweise eine andere als die randomisierte Behandlung erhielt, wurde der Behandlungsgruppe zugewiesen, für die sie die erste Dosis erhalten hat. Ergebnisse zu Endpunkten der Verträglichkeit sowie Angaben zur früheren Medikation und Begleitmedikation werden anhand der SAF Analysis Sets zusammengefasst.

Auswertung der Endpunkte

Responderanalysen

Bei allen Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität wurden Responderanalysen basierend auf den ITT Analysis Sets durchgeführt. Es wurde jeweils je Behandlungsarm die Anzahl und der Anteil der Patientinnen ermittelt, die eine klinisch relevante Verbesserung gegenüber dem Baselinewert oder (für Endpunkte, bei denen keine Erhebung des Baselinewerts vorgesehen war) dem Beginn der Behandlung erreichten. Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt. Die jeweiligen Responderschwellen sind den Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte zu entnehmen (4.3.1.3). Es wurden alle erhobenen Daten für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für Daten, die nach Abbruch der Studienmedikation erhoben wurden. Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie (sofern im Rahmen der Erhebung vorgesehen) der Baselinewert als Kovariate spezifiziert. Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis bzw. 100 % aller Ereignisse beobachtet wurden, wurde für die Ermittlung des RR und OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der Zellen vorgenommen und ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor geschätzt. Für die Berechnung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur durchgeführt.

Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.

Bei den Endpunkten der Verträglichkeit werden jeweils je Behandlungsarm die Anzahl und der Anteil der Patientinnen in der Population des Safety Analysis Sets (SAF-Population) mit mindestens einem Ereignis dargestellt, sofern nicht abweichend definiert. Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT werden gemäß den Anforderungen der Modulvorlage dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungsarme wurden aufgrund geringer Ereigniszahlen unstratifizierte Schätzer für das RR, OR und die RD ermittelt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis bzw. 100 % aller Ereignisse beobachtet wurden, wurde für die Ermittlung des RR und OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der Zellen

vorgenommen. Für die Ermittlung des RD erfolgte keine Kontinuitätskorrektur. P-Werte wurden basierend auf einem exakten Test nach Fisher ermittelt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fezolinetant zur Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, liegt Evidenz aus insgesamt vier RCTs vor: SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT vor.

Bevor eine Meta-Analyse durchgeführt wird, muss bewertet werden, ob eine meta-analytische Zusammenfassung der betrachteten Studien möglich ist. Dafür müssen die Studien sowohl bezüglich der Patientenpopulation und der Intervention als auch hinsichtlich der zu kombinierenden Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte und des Studiendesigns hinreichend homogen sein.

Patientenpopulation

Alle Studien schlossen Frauen in der Menopause ein, die unter moderaten bis schweren VMS litten. Im Rahmen der in diesem Dossier zu den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und SKYLIGHT-4 vorgelegten Analysen wurden alle Patientinnen herangezogen, die nicht für eine HT in Frage kamen und die entweder auf 45 mg Fezolinetant oder in den Vergleichsarm randomisiert wurden. Die Population der Studie DAYLIGHT, in der nur Patientinnen eingeschlossen wurden, die nicht für eine HT in Frage kamen, wurde in ihrer Gesamtheit herangezogen.

In allen Studien wurden Patientinnen als nicht in Frage kommend für eine HT kategorisiert, wenn aus medizinischen Gründen eine Kontraindikation vorlag (z. B. bei nicht diagnostizierten vaginalen Blutungen, einer Vorgeschichte von Brustkrebs oder östrogenabhängigen Tumoren; arteriellen thromboembolischen Erkrankungen oder Überempfindlichkeit gegen Östrogen- und Progesterontherapie). Weiterhin kam eine HT nicht in Frage, wenn sie mit relevanten Sicherheitsrisiken verbunden war (z. B. Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Hyperlipidämie, Migräne, Fettleibigkeit (Body-Mass-Index $> 29,9 \text{ kg/ m}^2$), systemischer Lupus erythematodes, Epilepsie, familiärer Vorgeschichte von Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades oder Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens oder bei Raucherinnen).

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Darüber hinaus wurden Patientinnen dieser Kategorie zugeordnet, 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.

Aufgrund des identischen Vorgehens bei der Definition der dargestellten Population der Patientinnen, die nicht für HT in Frage kommen sind, ist davon auszugehen, dass alle Studien hinsichtlich der Patientenpopulation homogen sind.

Studiendesigns, Interventions- und Vergleichsgruppen

Bei SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete, multizentrische Phase 3(b) Studien im Parallelgruppendesign. In allen Studien wurde Fezolinetant 45 mg täglich im Vergleich zu Placebo ausgewertet. In SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und SKYLIGHT-4 wurde zusätzlich ein Studienarm mit einer täglichen Gabe von Fezolinetant 30 mg betrachtet, der für die frühe Nutzenbewertung nicht von Relevanz ist. Vorgaben hinsichtlich der Begleitmedikation waren über die Studien hinweg vergleichbar. Unter anderem war sowohl vor dem Screening als auch während der Behandlung mit dem Prüfpräparat die Einnahme einer Therapie für VMS (sowohl verschreibungspflichtige, rezeptfreie oder pflanzliche Mittel) ausgeschlossen.

Endpunkte

Ausgehend von diesbezüglich weitgehend deckungsgleichen Studienprotokollen wurden die Endpunkte (soweit in mehreren Studien erhoben) vergleichbar operationalisiert.

Studiendauer

Die Studien SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2 hatten zwei Studienphasen. Die ersten zwölf Wochen der Studien erfolgten randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert. Nach Abschluss der 12-wöchigen randomisierten Behandlungsphase folgte eine nicht kontrollierte Verlängerungsphase bis Woche 52. Im Rahmen dieses Dossiers werden nur Daten der 12-wöchigen randomisierten Studienphase herangezogen. Die randomisierte Studiendauer von SKYLIGHT-4 betrug 52 Wochen. Die randomisierte Studiendauer von DAYLIGHT betrug 24 Wochen.

Die bewertungsrelevanten Studien kommen somit für eine metanalytische Betrachtung zu Woche 12 (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT) und zu Woche 24 (SKYLIGHT-4, DAYLIGHT) in Betracht.

Fazit

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die vier nutzenbewertungsrelevanten Studien hinsichtlich der Studiendesigns ausreichend homogen sind, um eine meta-analytische Betrachtung durchzuführen. Im nächsten Schritt wird untersucht, ob die Studien hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Baseline ausreichend homogen sind. Für eine ausführliche Bewertung wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1, insbesondere Tabelle 4-14 verwiesen. In allen Studien bestand die Studienpopulation zum Großteil aus weißen Patientinnen, die im

Mittel zwischen 54 - 55 Jahre alt waren. Der BMI lag bei den Patientinnen zwischen 27 kg/ m² und 29 kg/ m². Der Anteil an Raucherinnen schwankte in den Studien zwischen 14 - 23 %. Die durchschnittliche Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bei Studienbeginn war in den Studien vergleichbar. Insgesamt sind die Verteilung der demographischen und weiterer Charakteristika sowie die medizinischen Vorgeschichten der Patientinnen zwischen den betrachteten Studienkollektiven vergleichbar.

Aufgrund weitgehend identischer Studiendesigns, der identischen Vergabe der Studienmedikation, in wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfpläne, sowie der Homogenität der im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Studienpopulationen ist eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studien methodisch sinnvoll.

Methodik der Meta-Analysen

Aufgrund der unterschiedlichen Dauer der randomisierten Behandlungsphasen der einzelnen Studien wurden zwei Meta-Analysen durchgeführt, nach 12 Wochen sowie nach 24 Wochen.

- Für die Meta-Analyse nach 12 Wochen (im Folgenden auch Meta-Analyse (12W)) wurden alle Studien eingeschlossen. Falls ein Endpunkt in einer Studie nicht erhoben wurde, wurde die Meta-Analyse basierend auf dem restlichen Studienpool durchgeführt.
- Für die Meta-Analyse nach 24 Wochen (im Folgenden auch Meta-Analyse (24W)) wurden die Studien SYKLIGHT-4 und DAYLIGHT eingeschlossen. Es wurden nur die Endpunkte metaanalytisch betrachtet, die in beiden Studien erhoben wurden.
- Für eine Übersicht aller erhobenen und metaanalytisch betrachteten Endpunkt siehe Tabelle 4-5.

Somit wurden von jeder Studie nur die Studienphasen ausgewertet, in denen die jeweilige Studie randomisiert, Placebo-kontrolliert und verblindet ablief. Beide Zeitpunkte der Meta-Analysen sind relevant, da es sich bei der Menopause nicht um einen chronischen Zustand handelt und somit insbesondere auch Verbesserungen, die sich innerhalb von maximal zwölf Wochen zeigen, von Bedeutung für die Zusatznutzenbewertung sind. Laut der Definition des RKI handelt es sich um eine chronische Erkrankung, wenn eine Krankheit nicht vollständig geheilt werden kann und eine andauernde oder wiederkehrende erhöhte Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems nach sich zieht (Robert Koch Institut, 2010).

Da es sich bei der Menopause zwar um einen langfristigen, jedoch zeitlich begrenzten Krankheitszustand handelt, fallen Hitzewallungen in der Menopause somit nicht unter die Definition eines chronischen Zustands. Dies wird dadurch bestätigt, dass in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) der menopausale Übergang und damit einhergehende Beschwerden nicht als ein chronischer Zustand eingeordnet werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft

für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020). Zudem wird eine dreimonatige Studiendauer für die Ermittlung der Wirksamkeit einer Therapie auf spezifische Symptome eines Östrogenmangels bei postmenopausalen Patientinnen, zu dessen wichtigsten Symptomen VMS gehören, von der Europäischen Arzneimittelbehörde empfohlen (European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005). Entsprechend basiert die Bewertung von Fezolinetant im vorliegenden Anwendungsgebiet durch die EMA, die zur Zulassung im Europäischen Arzneimittelmarkt führte, auf den pivotalen Studien SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2 mit 12-wöchiger Placebo-kontrollierter Behandlungsphase (European Medicines Agency, 2023). Für die Ableitung des Zusatznutzens von Fezolinetant werden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT zu Woche zwölf herangezogen. Vollständige Ergebnisse zu Woche 24 und 52 werden ebenfalls dargestellt.

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

Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte für die Meta-Analysen in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	SKYLIGHT-1	SKYLIGHT-2	SKYLIGHT-4	DAYLIGHT	Meta-Analyse (12W)	Meta-Analyse (24W)
Morbidität	VMS-Häufigkeit	X	X	-	X	X	-
	VMS-Schwere	X	X	-	X	X	-
	Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)	X	X	-	X	X	-
	Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)	X	X	-	X	X	-
	Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)	X	X	-	-	X	-
	Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)	X	X	-	X	X	-
	Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)	X	X	-	X	X	-
	Psychische Gesundheit (PHQ-4)	-	-	-	X	-	-
	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	X	X	X	X	X	X
	Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)	X	X	-	X	X	-
Lebensqualität	Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)	X	X	X	X	X	X
	Weibliche Sexualfunktion (FSFI)	-	-	-	X	-	-
Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse (AE)	X	X	X	X	X	X
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	X	X	X	X	X	X

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

Kategorie	Endpunkt	SKYLIGHT-1	SKYLIGHT-2	SKYLIGHT-4	DAYLIGHT	Meta-Analyse (12W)	Meta-Analyse (24W)
Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderen Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; FSFI: Female Sexual Function Index; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; PHQ-4: Patient Health Questionnaire-4; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information Sleep Related Impairment – Short Form 8a; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment							

Da von einer homogenen Studienlage auszugehen ist und weniger als fünf Studien vorliegen, wurden die Daten im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Dies entspricht den Empfehlungen des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022). Es wurde ein zweistufiger Ansatz gewählt, um die Berücksichtigung studienspezifischer Kovariaten in der Analyse zu ermöglichen. Auf Endpunktebene erfolgte zunächst eine Analyse basierend auf patientenindividuellen Daten für jede der betrachteten Studien (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Um einen konsistenten Einschluss aller Studien in die Meta-Analyse für alle Effektschätzer (RR, OR, und RD) zu gewährleisten, wurde vor Einschluss in die Meta-Analyse, falls in einer Einzelstudie in einem Studienarm kein Ereignis bzw. 100 % aller Ereignisse beobachtet wurden, auch für die Ermittlung des RD eine Kontinuitätskorrektur durchgeführt. Die gepoolten Behandlungseffekte einschließlich berichteter Konfidenzintervalle und p-Werte wurden im Anschluss unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf der Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen berechnet.

Da die Studiendesigns vergleichbar und die im Rahmen dieses Dossiers betrachteten Patientenpopulationen wie oben ausgeführt homogen sind, können systematische Unterschiede in den Patientencharakteristika, Interventionen oder Endpunkten zwischen den Studien als mögliche Ursachen für Heterogenität weitestgehend ausgeschlossen werden. Zur Bewertung einer möglichen statistischen Heterogenität des Behandlungseffekts zwischen den Studien wurde die Cochran's Q-Statistik zusammen mit dem zugehörigen p-Wert und der I^2 -Statistik für das Relative Risiko dargestellt. Zur Visualisierung der Ergebnisse werden studien-spezifische sowie gepoolte Effektschätzer und entsprechende Konfidenzintervalle in Form von Forest Plots dargestellt.

Aufgrund des höheren Evidenzgrads werden primär die meta-analytischen Zusammenfassungen zur Bewertung des Behandlungsunterschieds herangezogen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen der Analysen für das Dossier zur frühen Nutzenbewertung wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sensitivitätsanalysen im Rahmen des globalen Studienprogramms bestätigen die Robustheit der Ergebnisse. Für Details wird auf die Studienberichte verwiesen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.6).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung werden die in den jeweiligen Studienprotokollen prädefinierten Subgruppenanalysen dargestellt. War eine Subgruppenanalyse nur in einer Studie prädefiniert, wurde die Analyse, soweit sinnvoll umsetzbar, auch für die anderen Studien implementiert, um eine konsistente Ergebnisdarstellung zu gewährleisten. Dazu erfolgte teilweise eine Vereinheitlichung der Subgruppenkategorien.

Die Subgruppe Geschlecht wurde in den vorliegenden Studien nicht untersucht, da nur weibliche Patientinnen in die Studien eingeschlossen wurden. Die Erfassung des Alters war a priori bereits vorgesehen. Die Subgruppe Geographische Region wurde post-hoc analysiert, um den Anforderungen an das Nutzendossiers entsprechend die Ländereffekte untersuchen zu können.

Die Auswertung der Krankheitsschwere im Rahmen einer Subgruppenanalyse war nach klinisch sinnvollen Parametern nicht möglich. Es existieren keine Kriterien zur Unterscheidung zwischen Patientinnen mit ausschließlich moderaten und solchen mit ausschließlich schweren VMS. Eine Separierung nach Schweregrad ist nur für einzelne Hitzewallungen beziehungsweise Episoden möglich (European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005). Ferner treten auch auf Ebene einzelner Patientinnen intra-individuell Hitzewallungen unterschiedlichen Schweregrads auf. Entsprechend wird in der Literatur von Hitzewallungen unterschiedlicher Schweregrade berichtet und diese können in Studien für einzelne Ereignisse analysiert werden, aber es existiert keine publizierte Separation nach Schweregraden, die das gesamte Krankheitsbild betrachtet und moderat von schwer separiert (Avis, Colvin, et al., 2009; Avis, Crawford, & Green, 2018; Freeman et al., 2014; Khan, Kapoor, Faubion, & Kling, 2023; Thurston et al., 2008). Auch in der S3-Leitlinie wird keine Differenzierung nach Schweregraden beschrieben (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020). Infolgedessen war es nicht möglich, eine sinnvoll differenzierte Analyse nach Schweregraden als Subgruppenanalyse durchzuführen.

Die präspezifizierte Subgruppenanalyse zu COVID-19 in der SKYLIGHT-1-Studie wurde für die Nutzenbewertung als nicht relevant angesehen und wird daher nicht dargestellt. Für Details zu diesen Analysen wird auf den CSR verwiesen (Astellas Pharma Global Development Inc., 2022b).

Gemäß den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers wurden nur Subgruppen mit mindestens zehn Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie ausgewertet. Eine Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppen ist in Tabelle 4-6 abgebildet.

Tabelle 4-6: Übersicht der Subgruppen, die in den SKYLIGHT-1-, SKYLIGHT-2-, SKYLIGHT-4- und DAYLIGHT-Studien dargestellt werden

Subgruppe	Kategorie	SKYLIGHT-1	SKYLIGHT-2	SKYLIGHT-4	DAYLIGHT
Geographische Region	Europa, andere	X	X	X	X
Alterskategorie in Jahren	< 55, ≥ 55	X	X	X	X
Body Mass Index in kg/ m ²	< 25, ≥ 25	X	X	X	X
Ethnizität	weiß, andere	X	X	X	X
Raucherstatus	Raucherin, Nicht-raucherin ^a	X	X	X	X
Isolierte nicht-alkoholische Fettlebererkrankung	ja, nein	X	X	X	X
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	ja, nein	X	X	X	X

a: die Kategorie Raucherin schließt derzeitige Raucherinnen ein, die Kategorie Nichtraucherin bezieht ehemalige Raucherinnen und Patientinnen ein, die noch nie geraucht haben.

Methodik der Subgruppenanalysen

Für Responderanalysen (Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität) wurden RR durch log-binomiale Regressionsmodelle, OR durch logistische Regressionsmodelle, und RD durch Kovarianzanalysen ermittelt. Um mögliche Konvergenzprobleme zu minimieren, wurden vereinfachte Modelle mit Behandlung als Faktor und (sofern im Rahmen der Endpunkterhebung vorgesehen) Baselinewert als Kovariate verwendet. Falls ein Modell dennoch nicht konvergierte, wurde der Effekt basierend auf einem Modell geschätzt, das nur die Behandlung als Faktor enthielt. Für Verträglichkeitsendpunkte wurden unstratifizierte Schätzer für das RR, OR und die RD ermittelt. Lagen in einer der Subgruppenkategorien keine oder 100 % der Ereignisse vor, wurde für die Ermittlung des RR und OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen angewandt. Zur Beurteilung einer möglichen Interaktion zwischen den Subgruppenkategorien wurde die Cochran's Q-Statistik basierend auf dem RR ermittelt. Das Vorgehen der meta-analytischen Zusammenfassung erfolgte analog zu den Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.3.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SKYLIGHT-1	ja	ja	abgeschlossen	11. Juli 2019 (Beginn der Screeningperiode) bis 11. August 2021 (Datum der letzten Erhebung) Datenschnitt: 05.02.2021 (12 Wochen Analyse) ^c	3 Behandlungsarme: <ul style="list-style-type: none"> • Fezolinetant 30 mg^a • Fezolinetant 45 mg^b • Placebo
SKYLIGHT-2	ja	ja	abgeschlossen	11. Juli 2019 (Beginn der Screeningperiode) bis 23. April 2021 (Datum der letzten Erhebung) Datenschnitt: 12.10.2020 (12 Wochen Analyse) ^c	3 Behandlungsarme: <ul style="list-style-type: none"> • Fezolinetant 30 mg^a • Fezolinetant 45 mg^b • Placebo
SKYLIGHT-4	ja	ja	abgeschlossen	11. Juli 2019 (Beginn der Screeningperiode) bis 21. Januar 2022 (Datum der letzten Erhebung) Datenschnitt: 21.01.2022 (52 Wochen Analyse) ^c	3 Behandlungsarme: <ul style="list-style-type: none"> • Fezolinetant 30 mg^a • Fezolinetant 45 mg^b • Placebo
DAYLIGHT	nein	ja	abgeschlossen	23.11.2021 (Beginn der Screeningperiode) bis 30.06.2023	2 Behandlungsarme: <ul style="list-style-type: none"> • Fezolinetant • Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				(Datum der letzten Erhebung) Datenschnitt: 30.06.2023 (24 Wochen Analyse) ^c	
<p>a: Die zugelassene Dosierung beträgt 45 mg einmal täglich. Die Daten der Patientinnen aus dem 30 mg Fezolinetant-Arm werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>b: Die Studienpopulation, die zur Nutzenbewertung herangezogen wird, umfasst Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen. In den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und SKYLIGHT-4 erfolgte eine nachträgliche Einschränkung auf diese Patientinnen, während in die DAYLIGHT-Studie nur Patientinnen eingeschlossen wurden, die nicht für eine HT in Frage kommen.</p> <p>c: Datenschnitt mit Relevanz für die Darstellung im Dossier</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 18.12.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.

Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

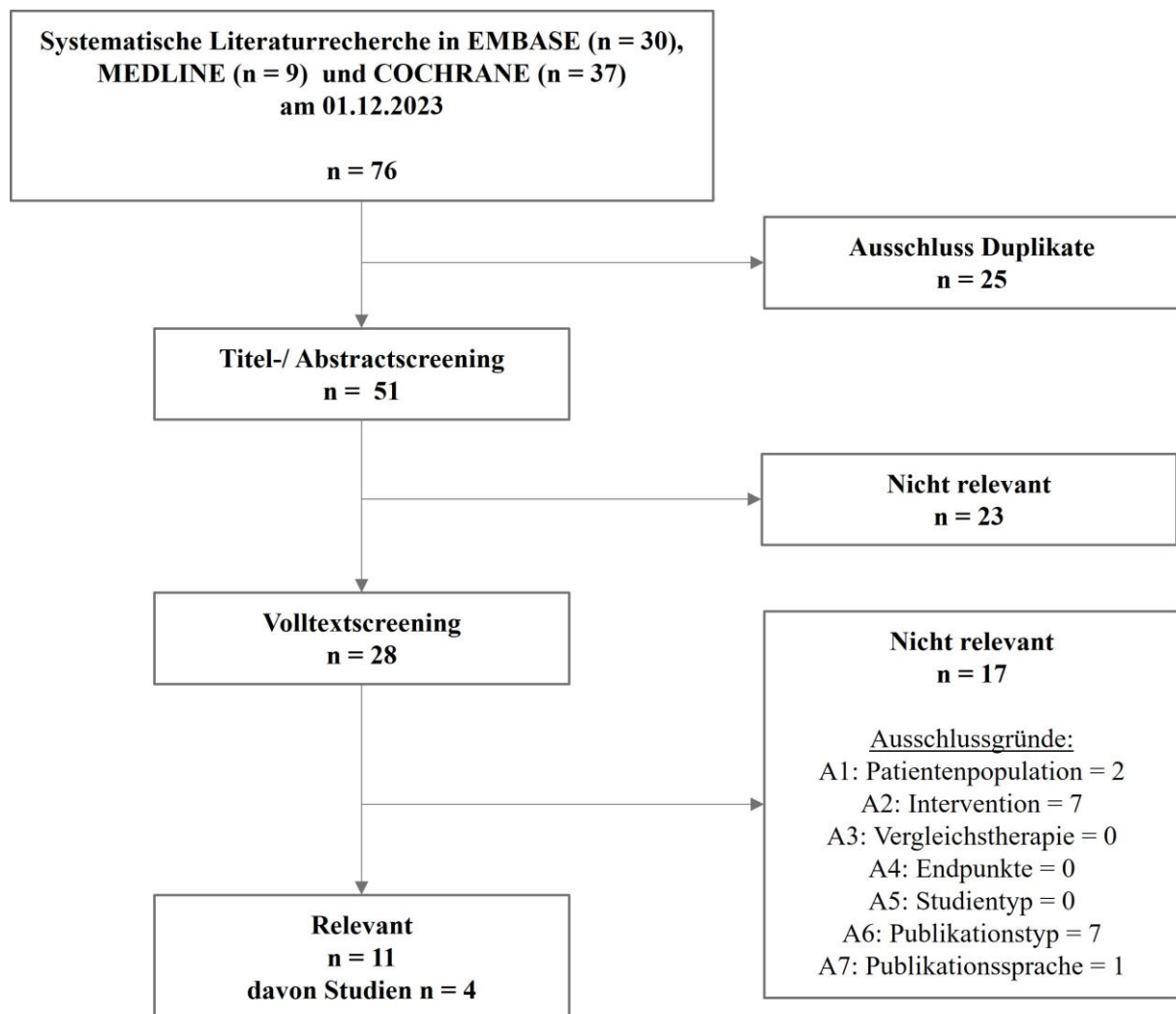


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilpopulation a (Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben)

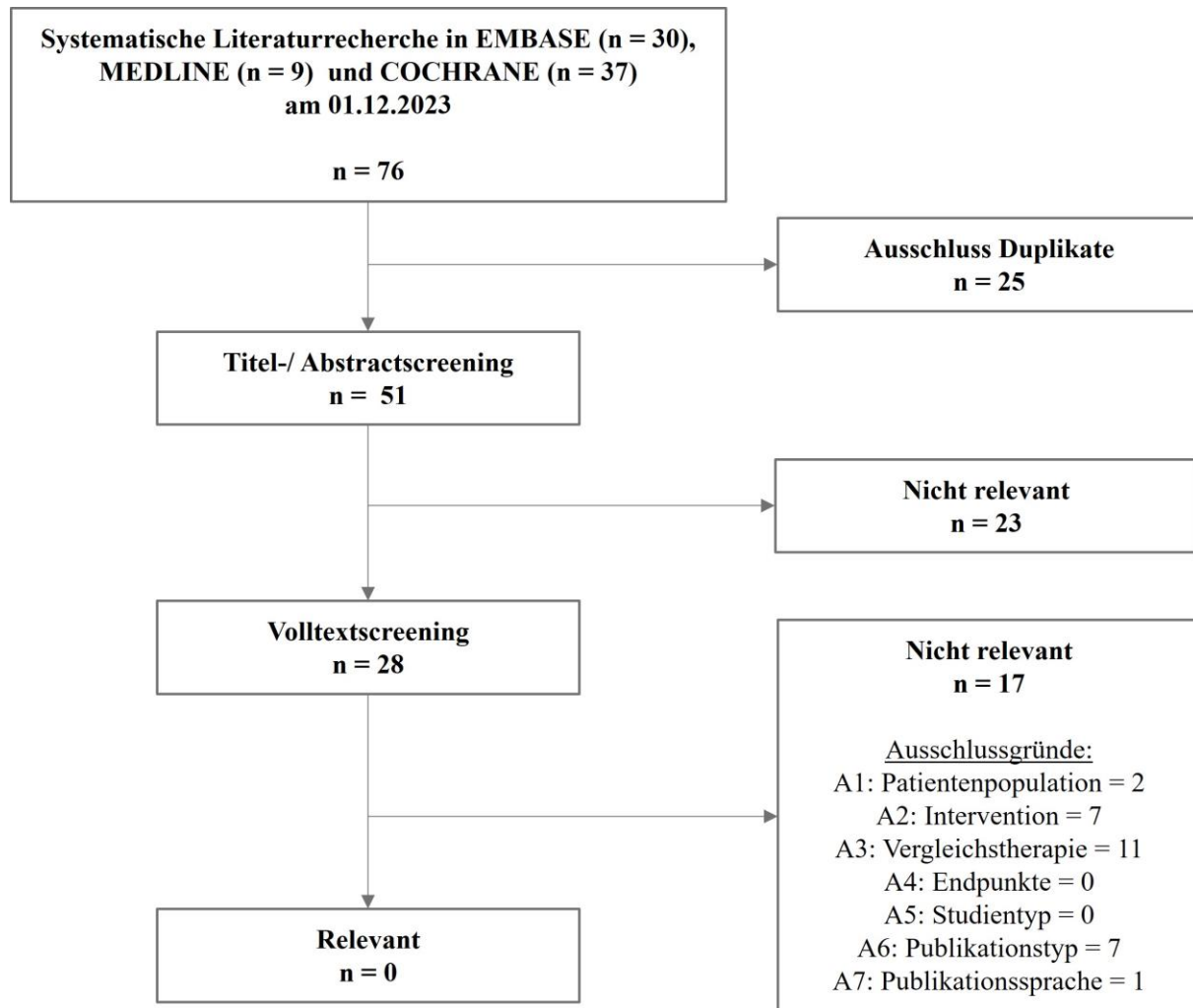


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilpopulation b (Frauen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutische n Unternehmers enthalten (ja/ nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/ nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SKYLIGHT-1	ClinicalTrials.gov: NCT04003155 (ClinicalTrials.gov, 2019c) EU Clinical Trials Register: 2018-003528-35 (EUCTR, 2019b) ICTRP Search Portal: EUCTR2018-003528-35-ES (ICTRP, 2019a)	ja	ja (ClinicalTrials.gov, 2019c; ICTRP, 2019a; Lederman et al., 2023)	abgeschlossen
SKYLIGHT-2	ClinicalTrials.gov: NCT04003142 (ClinicalTrials.gov, 2019b) EU Clinical Trials Register: 2018-003529-27 (EUCTR, 2019a) ICTRP Search Portal: EUCTR2018-003529-27-HU (ICTRP, 2019b)	ja	ja (ClinicalTrials.gov, 2019b; ICTRP, 2019b; Johnson et al., 2023)	abgeschlossen
SKYLIGHT-4	ClinicalTrials.gov: NCT04003389 (ClinicalTrials.gov, 2019a) EU Clinical Trials Register: 2019-000275-16 (EUCTR, 2019c) ICTRP Search Portal: EUCTR2019-000275-16-GB (ICTRP, 2019c)	ja	ja (ClinicalTrials.gov, 2019a; ICTRP, 2019c; Neal-Perry et al., 2023)	abgeschlossen
DAYLIGHT	ClinicalTrials.gov: NCT05033886 (ClinicalTrials.gov, 2021)	ja	ja (ClinicalTrials.gov, 2021; ICTRP,	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutische n Unternehmers enthalten (ja/ nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/ nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	<p>EU Clinical Trials Register: 2021-001685-38 (EUCTR, 2021)</p> <p>ICTRP Search Portal: EUCTR2021-001685-38-ES (ICTRP, 2021)</p>		2021)	
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/ in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 18.12.2023.

Im Clinical Trials Information System der EMA (CTIS) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) wurden keine Einträge der jeweiligen Studien identifiziert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/ nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/ nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/ nein)
SKYLIGHT-1	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	ja	ja
SKYLIGHT-2	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	ja	ja
SKYLIGHT-4	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	ja	ja
DAYLIGHT	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 18.12.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/ nein)	gesponserte Studie ^b (ja/ nein)	Studie Dritter (ja/ nein)	Studienberichte (ja/ nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/ nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/ nein [Zitat])
placebokontrolliert						
SKYLIGHT-1	ja	ja	nein	ja (Astellas Pharma Global Development Inc., 2022b)	ClinicalTrials.gov: NCT04003155 (ClinicalTrials.gov, 2019c) EU Clinical Trials Register: 2018-003528-35 (EUCTR, 2019b) ICTRP Search Portal: EUCTR2018-003528-35-ES (ICTRP, 2019a)	ja (Lederman et al., 2023)
SKYLIGHT-2	ja	ja	nein	ja (Astellas Pharma Global Development Inc., 2022c)	ClinicalTrials.gov: NCT04003142 (ClinicalTrials.gov, 2019b) EU Clinical Trials Register: 2018-003529-27 (EUCTR, 2019a) ICTRP Search Portal: EUCTR2018-003529-27-HU (ICTRP, 2019b)	ja (Johnson et al., 2023)
SKYLIGHT-4	ja	ja	nein	ja (Astellas Pharma Global Development Inc., 2022d)	ja ClinicalTrials.gov: NCT04003389 (ClinicalTrials.gov, 2019a) EU Clinical Trials Register: 2019-000275-16	ja (Neal-Perry et al., 2023)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/ nein)	gesponserte Studie ^b (ja/ nein)	Studie Dritter (ja/ nein)	Studienberichte (ja/ nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/ nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/ nein [Zitat])
					(EUCTR, 2019c) ICTRP Search Portal: EUCTR2019-000275-16-GB (ICTRP, 2019c)	
DAYLIGHT	nein	ja	nein	ja (Astellas Pharma Global Development Inc., 2023a)	ClinicalTrials.gov: NCT05033886 (ClinicalTrials.gov, 2021) EU Clinical Trials Register: 2021-001685-38 (EUCTR, 2021) ICTRP Search Portal: EUCTR2021-001685-38-ES (ICTRP, 2021)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 0 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch

für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SKY-LIGHT-1	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen-design, multizentrisch, Phase 3	Frauen mit moderaten bis schweren Menopausen-assoziierten VMS (Hitze-wallungen)	527 Patientinnen, 1:1:1 randomisiert auf 3 Behandlungsarme: Fezolinetant 30 mg ^a (n= 176) Fezolinetant 45 mg ^b (n= 176) Placebo (n= 175)	Behandlung: 52 Wochen (12 Wochen Placebo-kontrolliert, 40 Wochen nicht kontrollierte Verlängerungs-phase) Nachbeobachtung: 3 Wochen Datenschnitt: 05.02.2021 (12 Wochen Analyse) ^c	96 Studienzentren in acht Ländern: Vereinigte Staaten, Kanada, Vereinigtes Königreich, Spanien, Tschechische Republik, Polen, Ungarn und Ukraine 07/2019 – 08/2021	<p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 <p>Wichtigster sekundärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der von den Patientinnen berichteten Schlafstörungen anhand des PROMIS SD SF 8b Gesamt-Scores von Baseline bis Woche 12</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion ($\geq 50\%$ und 100%) der Häufigkeit von moderaten

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlerer Score des PGI-C VMS von Baseline zu jeder Visite (Woche 4, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) Explorative Endpunkte^e: - Mittlere prozentuale Reduktion ($\geq 75\%$ und $\geq 90\%$) der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Score des PGI-S SD, PGI-C SD zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des MENQOL Scores (Total und pro Domäne) von Baseline bis zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-5L VAS von Baseline bis zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des WPAI-VMS Scores (pro Domäne) von Baseline bis zu jeder Visite Verträglichkeitsendpunkte^e: - Häufigkeit und Schweregrad von Unerwünschten Ereignissen
SKY-LIGHT-2	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen-	Frauen mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten	501 Patientinnen, 1:1:1 randomisiert auf 3 Behandlungsarme: Fezolinetant 30 mg ^a (n= 166)	Behandlung: 52 Wochen (12 Wochen Placebo-kontrolliert, 40 Wochen nicht	91 Studienzentren in 7 Ländern: Vereinigte Staaten, Kanada, Spanien, Polen, Lettland, Tschechische	Co-primäre Endpunkte: - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	design, multizentrisch, Phase 3	VMS (Hitze-wallungen)	Fezolinetant 45 mg ^b (n= 167) Placebo (n= 168)	kontrollierte Verlängerungs-phase) Nachbeobachtung: 3 Wochen Datenschnitt: 12.10.2020 (12 Wochen Analyse) ^c	Republik, Vereinigtes Königreich, Polen 07/2019 – 04/2021	<ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 <p>Wichtigster Sekundärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der von den Patientinnen berichteten Schlafstörungen anhand des PROMIS SD SF 8b Gesamt-Scores von Baseline bis Woche 12</p> <p>Weitere Sekundäre Endpunkte^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion (≥ 50 % und 100 %) der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlerer Score des PGI-C VMS von Baseline zu jeder Visite (Woche 4, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) <p>Explorative Endpunkte^e:</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> - Mittlere prozentuale Reduktion ($\geq 75\%$ und $\geq 90\%$) der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Score des PGI-S SD, PGI-C SD zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des MENQOL Scores (Total und pro Domäne) von Baseline bis zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-5L VAS von Baseline bis zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des WPAI-VMS Scores (pro Domäne) von Baseline bis zu jeder Visite <p>Verträglichkeitsendpunkte^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit und Schweregrad von Unerwünschten Ereignissen
SKY-LIGHT-4	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen-design, multizentrisch, Phase 3	Frauen mit Menopause-assoziierten VMS (Hitze-wallungen)	1831 Patientinnen, 1:1:1 randomisiert auf 3 Behandlungsarme: Fezolinetant 30 mg ^a (n= 611) Fezolinetant 45 mg ^b (n= 609) Placebo (n= 611)	Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 3 Wochen Datenschnitt: 21.01.2022 (52 Wochen Analyse) ^c	181 Studienzentren in 8 Ländern: Vereinigte Staaten, Kanada, Spanien, Lettland, Ukraine, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, Polen 07/2019 – 01/2022	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit und Schweregrad von Unerwünschten Ereignissen - Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Endometriumhyperplasie - Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Endometriumkarzinom <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Endometriumdicke nach 12 Monaten gegenüber Baseline^d

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> - Prozentualer Anteil der Patientinnen mit gestörtem proliferativen Endometrium - Veränderung der Knochenmineraldichte und des trabekulären Knochen-Scores an Hüfte und Wirbelsäule nach 12 Monaten gegenüber der Baseline^d - Vitalparameter: systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen und Pulsfrequenz^d - Laboruntersuchungen: Hämatologie, Biochemie und Urinuntersuchung^d - Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)^d - EKG-Parameter^d <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung des MENQOL-Scores (Total und pro Domäne) von Baseline zu bestimmten Zeitpunkten (Woche 4, 12, 24 und 52) - Mittlere Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ 5D-5L VAS von Baseline bis zu bestimmten Zeitpunkten (Woche 4, 12, 24 und 52)
DAY-LIGHT	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen-design,	Frauen mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten VMS (Hitze-wallungen), die nicht für	453 Patientinnen, 1:1 randomisiert auf 2 Behandlungsarme: Fezolinetant (n= 227) Placebo (n= 226)	Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 3 Wochen Datenschnitt: 30.06.2023 (24 Wochen Analyse) ^c	69 Studienzentren in 16 Ländern: Kanada, Niederlande, Belgien, Frankreich, Spanien, Finnland, Ungarn, Italien,	<p>Primärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 24</p> <p>Wichtigster Sekundärer Endpunkt:</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	multizentrisch, Phase 3	eine Hormontherapie in Frage kommen			Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, Dänemark, Schweden, Norwegen, Polen, Deutschland, Türkei 11/2021 – 06/2023	<p>Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 24</p> <p>Weitere Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der von den Patientinnen berichteten Schlafstörungen anhand der PROMIS SD SF 8b Gesamtbewertung von Baseline bis Woche 24 - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis zu den Wochen 1, 4, 8, 12, 16 und 20 - Mittlere Veränderung des Schweregrads der moderaten bis schweren VMS von Baseline zu den Wochen 1, 4, 8, 12, 16 und 20 - Mittlere prozentuale Veränderung der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline bis zu den Wochen 1, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 - Responder der prozentualen Reduktion $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und bei 100% in der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu den Wochen 1, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 - Häufigkeit und Schweregrad von TEAEs, klinische Laborwerte^d, Vitalparameter^d und EKG^d <p>Explorative Endpunkte^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der von den Patientinnen berichteten Schlafstörungen anhand der PROMIS SD SF 8b

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>Gesamtbewertung von Baseline bis Woche 4, 12 und 16</p> <ul style="list-style-type: none"> - Score des PGI-S SD, PGI-C SD und PGI-C VMS zur Woche 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung des MENQOL Scores (Total und pro Domäne) von Baseline bis zu den Wochen 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-5L VAS von Baseline bis zu den Wochen 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung des WPAI-VMS Scores (pro Domäne) von Baseline bis zu den Wochen 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung des FSFI-Scores (Total und pro Domäne) von Baseline bis zu den Wochen 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung des PHQ-4 Scores (Total und pro Domäne) von Baseline bis zu den Wochen 4, 12, 16 und 24 <p>Verträglichkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit und Schweregrad von Unerwünschten Ereignissen
<p>Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse Events); C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; FSFI: Female Sexual Function Index; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe; PHQ-4: Patient Health Questionnaire-4; 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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TEAE: Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftreten (engl. Treatment Emergent Adverse Event); VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>Bei Endpunkten, die zu mehreren Zeitpunkten erfasst wurden, wurden in der Regel nur die Studienzeitpunkte 12, 24 bzw. 52 Wochen für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>a: Die zugelassene Dosierung beträgt 45 mg einmal täglich. Die Daten der Patientinnen aus dem 30 mg Fezolinetant-Arm werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>b: Die Studienpopulation, die zur Nutzenbewertung herangezogen wird, umfasst Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen. In den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und SKYLIGHT-4 erfolgte eine nachträgliche Einschränkung auf diese Patientinnen, während in die DAYLIGHT-Studie nur Patientinnen eingeschlossen wurden, die nicht für eine HT in Frage kommen.</p> <p>c: Datenschnitt mit Relevanz für die Darstellung im Dossier.</p> <p>d: Diese Endpunkte werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>e: Ausgewählte Endpunkte mit Relevanz für die im Dossier dargestellten Auswertungen. Für eine vollständige Liste siehe Anhang 4-E.</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fezolinetant	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SKYLIGHT-1	Fezolinetant 30 mg ^a (30 mg Filmtablette und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral	2 Placebo-Filmtabletten (30 mg und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral	nicht zutreffend
	Fezolinetant 45 mg (30 mg und 15 mg Filmtablette) OD, oral	2 Placebo-Filmtabletten (30 mg und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral	
SKYLIGHT-2	Fezolinetant 30 mg ^a (30 mg Filmtablette und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral	2 Placebo-Filmtabletten (30 mg und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral	nicht zutreffend
	Fezolinetant 45 mg (30 mg und 15 mg Filmtablette) OD, oral	2 Placebo-Filmtabletten (30 mg und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral	
SKYLIGHT-4	Fezolinetant 30 mg ^a (30 mg Filmtablette und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral	2 Placebo-Filmtabletten (30 mg und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral	nicht zutreffend
	Fezolinetant 45 mg (30 mg und 15 mg Filmtablette) OD, oral	2 Placebo-Filmtabletten (30 mg und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral	
DAYLIGHT	Fezolinetant 45 mg (30 mg und 15 mg Filmtablette) OD, oral	2 Placebo-Filmtabletten (30 mg und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral	nicht zutreffend
Abkürzungen: mg: Milligramm; OD: einmal täglich a: Die Daten der Patientinnen aus dem 30 mg Fezolinetant-Arm werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.			

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen^a – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SKYLIGHT-1		SKYLIGHT-2		SKYLIGHT-4		DAYLIGHT	
Gruppe	Fezolinetant ^b (n=142)	Placebo (n=148)	Fezolinetant ^b (n=145)	Placebo (n=149)	Fezolinetant ^b (n=526)	Placebo (n=515)	Fezolinetant ^b (n=226)	Placebo (n=226)
Demographische und krankheitsunabhängige Charakteristika								
Ethnizität								
Weiß	116 (81,7 %)	117 (79,1 %)	110 (76,4 %)	120 (81,1 %)	406 (77,8 %)	426 (83,2 %)	217 (96,0 %)	218 (97,3 %)
Andere	26 (18,3 %)	31 (20,9 %)	34 (23,6 %)	28 (18,9 %)	116 (22,2 %)	86 (16,8 %)	9 (4,0 %)	6 (2,7 %)
Unbekannt	0	0	1	1	4	3	0	2
Alter in Jahren								
Durchschnitt (STD)	54,2 (5,2)	54,5 (4,9)	54,4 (5,5)	54,6 (4,6)	54,8 (4,9)	54,9 (4,8)	54,9 (4,8)	54,1 (4,6)
Median	54,0	54,0	55,0	54,0	55,0	55,0	55,0	54,0
Min; Max	40,0; 65,0	41,0; 65,0	40,0; 65,0	46,0; 65,0	41,0; 65,0	41,0; 65,0	40,0; 65,0	43,0; 65,0
Q1; Q3	51,0; 57,0	51,0; 58,0	51,0; 58,0	52,0; 57,0	51,0; 58,0	51,0; 58,0	52,0; 58,0	51,0; 57,0
Alter nach Kategorien in Jahren								
< 55	80 (56,3 %)	78 (52,7 %)	71 (49,0 %)	81 (54,4 %)	249 (47,3 %)	241 (46,8 %)	108 (47,8 %)	125 (55,3 %)
≥ 55	62 (43,7 %)	70 (47,3 %)	74 (51,0 %)	68 (45,6 %)	277 (52,7 %)	274 (53,2 %)	118 (52,2 %)	101 (44,7 %)
Body-Mass-Index (BMI) in kg/ m²								
Durchschnitt (STD)	28,8 (4,6)	28,6 (4,4)	28,3 (4,4)	28,6 (5,0)	28,9 (4,8)	28,6 (4,8)	27,4 (4,3)	27,0 (4,5)
Median	28,3	28,7	27,8	28,4	29,0	28,4	26,8	26,4
Min; Max	18,4; 37,9	18,8; 37,7	18,6; 37,5	18,6; 38,0	18,5; 38,0	18,3; 38,0	19,0; 39,8	17,6; 42,4
Q1; Q3	25,4; 32,9	25,1; 32,4	25,1; 31,3	24,6; 32,0	25,2; 32,4	25,2; 32,4	24,2; 29,9	23,7; 29,5
BMI nach Kategorien in kg/ m²								
< 25	33 (23,2 %)	36 (24,3 %)	36 (24,8 %)	43 (28,9 %)	126 (24,0 %)	124 (24,1 %)	67 (29,6 %)	85 (37,6 %)
≥ 25	109 (76,8 %)	112 (75,7 %)	109 (75,2 %)	106 (71,1 %)	399 (76,0 %)	390 (75,9 %)	159 (70,4 %)	141 (62,4 %)

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

Studie	SKYLIGHT-1		SKYLIGHT-2		SKYLIGHT-4		DAYLIGHT	
Gruppe	Fezolinetant ^b (n=142)	Placebo (n=148)	Fezolinetant ^b (n=145)	Placebo (n=149)	Fezolinetant ^b (n=526)	Placebo (n=515)	Fezolinetant ^b (n=226)	Placebo (n=226)
Unbekannt	0	0	0	0	1	1	0	0
Geographische Region								
Europa	51 (35,9 %)	53 (35,8 %)	36 (24,8 %)	39 (26,2 %)	125 (23,8 %)	129 (25,0 %)	183 (81,0 %)	183 (81,0 %)
Nordamerika	91 (64,1 %)	95 (64,2 %)	109 (75,2 %)	110 (73,8 %)	401 (76,2 %)	386 (75,0 %)	43 (19,0 %)	43 (19,0 %)
Andere	0	0	0	0	0	0	0	0
Raucherstatus, Stratifikationsfaktor								
Raucherin ^c	23 (16,2 %)	21 (14,2 %)	33 (22,8 %)	34 (22,8 %)	116 (22,1 %)	117 (22,7 %)	36 (15,9 %)	35 (15,5 %)
Nichtraucherin ^d	119 (83,8 %)	127 (85,8 %)	112 (77,2 %)	115 (77,2 %)	410 (77,9 %)	398 (77,3 %)	190 (84,1 %)	191 (84,5 %)
Alkoholkonsum								
Nie	67 (47,2 %)	65 (43,9 %)	48 (33,1 %)	55 (36,9 %)	175 (33,3 %)	158 (30,7 %)	150 (67,6 %)	154 (69,4 %)
Aktuell	69 (48,6 %)	75 (50,7 %)	87 (60,0 %)	84 (56,4 %)	326 (62,0 %)	334 (64,9 %)	10 (4,5 %)	6 (2,7 %)
Früher	6 (4,2 %)	8 (5,4 %)	10 (6,9 %)	10 (6,7 %)	25 (4,8 %)	23 (4,5 %)	62 (27,9 %)	62 (27,9 %)
Unbekannt	0	0	0	0	0	0	4	4
Medizinische Vorgeschichte (Krankheitsspezifisch)								
Hitzewallungen								
Nein	0	0	0	0	0	0	0	0
Ja	142 (100,0 %)	148 (100,0 %)	145 (100,0 %)	149 (100,0 %)	526 (100,0 %)	515 (100,0 %)	226 (100,0 %)	226 (100,0 %)
Andauernde Hitzewallungen								
Nein	0	0	0	0	0	0	0	0
Ja	142 (100,0 %)	148 (100,0 %)	145 (100,0 %)	149 (100,0 %)	526 (100,0 %)	515 (100,0 %)	226 (100,0 %)	226 (100,0 %)
Medikamentöse Behandlung der Hitzewallungen								
Nein	142 (100,0 %)	148 (100,0 %)	145 (100,0 %)	149 (100,0 %)	526 (100,0 %)	515 (100,0 %)	220 (97,3 %)	215 (95,1 %)

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

Studie	SKYLIGHT-1		SKYLIGHT-2		SKYLIGHT-4		DAYLIGHT	
Gruppe	Fezolinetant ^b (n=142)	Placebo (n=148)	Fezolinetant ^b (n=145)	Placebo (n=149)	Fezolinetant ^b (n=526)	Placebo (n=515)	Fezolinetant ^b (n=226)	Placebo (n=226)
Ja	0	0	0	0	0	0	6 (2,7 %)	11 (4,9 %)
Zeit seit Beginn der Hitzewallungen in Monaten								
Durchschnitt (STD)	70,9 (59,0)	79,5 (74,9)	84,6 (76,7)	81,9 (74,8)	77,0 (64,9)	77,7 (67,3)	64,4 (53,4)	62,4 (54,2)
Min; Max	1,5; 293,0	2,0; 421,6	1,7; 396,4	2,8; 364,4	0,7; 479,5	1,4; 407,4	0,0; 327,4	0,0; 266,2
Median	53,1	53,8	57,4	58,3	59,5	57,3	49,1	50,0
Amenorrhoe								
Nein	2 (1,4 %)	4 (2,7 %)	5 (3,4 %)	7 (4,7 %)	9 (1,7 %)	12 (2,3 %)	12 (5,3 %)	15 (6,6 %)
Ja	140 (98,6 %)	144 (97,3 %)	140 (96,6 %)	142 (95,3 %)	517 (98,3 %)	503 (97,7 %)	214 (94,7 %)	211 (93,4 %)
Davon andauernde Amenorrhoe								
Nein	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	5 (3,6 %)	4 (2,8 %)	9 (1,7 %)	9 (1,8 %)	0	0
Ja	138 (98,6 %)	142 (98,6 %)	135 (96,4 %)	138 (97,2 %)	508 (98,3 %)	494 (98,2 %)	214 (100,0%)	211 (100,0 %)
Davon medikamentöse Behandlung der Amenorrhoe								
Nein	138 (100,0 %)	142 (100,0 %)	135 (100,0 %)	138 (100,0 %)	508 (100,0 %)	494 (100,0 %)	208 (97,2 %)	206 (97,6 %)
Ja	0	0	0	0	0	0	6 (2,8 %)	5 (2,4 %)
Zeit seit Beginn der Amenorrhoe in Monaten								
Durchschnitt (STD)	88,7 (83,8)	77,1 (82,4)	93,0 (82,2)	86,5 (82,3)	84,67 (75,7)	86,67 (81,0)	71,9 (60,7)	58,6 (49,5)
Min; Max	2,1; 417,4	2,1; 443,1	6,1; 421,8	6,9; 491,4	5,2; 527,3	2,1; 455,0	3,1; 314,4	0,0; 290,2
Median	61,3	43,4	71,8	56,5	66,4	57,3	54,3	42,3
Oophorektomie								
Nein	109 (76,8 %)	117 (79,1 %)	110 (75,9 %)	113 (75,8 %)	450 (85,6 %)	441 (85,6 %)	203 (89,8 %)	207 (91,6 %)
Ja	33 (23,2 %)	31 (20,9 %)	35 (24,1 %)	36 (24,2 %)	76 (14,4 %)	74 (14,4 %)	23 (10,2 %)	19 (8,4 %)
Zeit seit der Oophorektomie in Monaten								
Durchschnitt (STD)	142,2 (119,8)	111,8 (106,0)	146,5 (109,3)	145,2 (127,2)	146,7 (117,7)	156,8 (115,3)	89,9 (96,3)	96,0 (93,0)

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

Studie	SKYLIGHT-1		SKYLIGHT-2		SKYLIGHT-4		DAYLIGHT	
Gruppe	Fezolinetant ^b (n=142)	Placebo (n=148)	Fezolinetant ^b (n=145)	Placebo (n=149)	Fezolinetant ^b (n=526)	Placebo (n=515)	Fezolinetant ^b (n=226)	Placebo (n=226)
Min; Max	2,1; 516,7	4,3; 443,1	1,2; 421,8	12,7; 491,4	0,7; 494,1	1,5; 455,0	2,2; 314,4	3,2; 397,3
Median	122,6	77,31	131,2	112,3	115,2	129,6	64,0	59,4
Hysterektomie								
Nein	95 (66,9 %)	105 (70,9 %)	93 (64,1 %)	100 (67,1 %)	424 (80,6 %)	406 (78,8 %)	184 (81,4 %)	204 (90,3 %)
Ja	47 (33,1 %)	43 (29,1 %)	52 (35,9 %)	49 (32,9 %)	102 (19,4 %)	109 (21,2 %)	42 (18,6 %)	22 (9,7 %)
Zeit seit der Hysterektomie in Monaten								
Durchschnitt (STD)	155,5 (102,2)	127,9 (111,6)	130,5 (111,6)	147,8 (120,1)	146,7 (113,9)	155,2 (111,7)	95,6 (88,0)	83,9 (54,3)
Min; Max	2,1; 365,0	1,5; 443,1	1,2; 421,8	8,1; 491,4	2,8; 527,3	1,5; 455,0	1,2; 364,9	3,2; 172,4
Median	131,5	95,0	115,2	126,8	113,0	131,1	82,3	72,2
<p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HT: Hormontherapie; n: Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe; STD: Standardabweichung; VMS: vasomotorische Symptome</p> <p>a: Die Studienpopulation, die zur Nutzenbewertung herangezogen wird, umfasst Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen. In den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und SKYLIGHT-4 erfolgte eine nachträgliche Einschränkung auf diese Patientinnen, während in die DAYLIGHT-Studie nur Patientinnen eingeschlossen wurden, die nicht für eine HT in Frage kommen.</p> <p>b: Die zugelassene Dosierung beträgt 45 mg einmal täglich. Die Daten der Patientinnen aus dem 30 mg Fezolinetant-Arm werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>c: Raucherin bezieht derzeitige Raucherinnen ein.</p> <p>d: Nichtraucherin bezieht ehemalige Raucherinnen oder Patientinnen ein, die noch nie geraucht haben.</p>								

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

SKYLIGHT-1-Studie

Studiendesign

Die SKYLIGHT-1-Studie ist eine randomisierte, 12-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign mit nicht kontrollierter Verlängerungsphase zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fezolinetant bei Frauen zur Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Die Leitsymptome von VMS in Verbindung mit der Menopause sind Hitzewallungen und Schlafstörungen. Daher wurden die Häufigkeit sowie der Schweregrad von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 beziehungsweise 12 als co-primäre Studienendpunkte definiert. Weiterhin wurde die Veränderung der von den Patientinnen berichteten Schlafstörungen von Baseline bis Woche 12 als wichtigster sekundärer Endpunkt festgelegt. Die Studie wurde an 96 Studienzentren in acht Ländern durchgeführt.

Insgesamt wurden 527 Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 auf drei Behandlungsarme mit Fezolinetant in zwei Dosierungen (30 mg und 45 mg) und Placebo randomisiert. In den Fezolinetant-Arm mit 30 mg und den Fezolinetant-Arm mit 45 mg wurden jeweils 176 Patientinnen randomisiert und in den Placebo-Arm 175 Patientinnen. Die Daten der Patientinnen aus dem 30 mg Fezolinetant-Arm werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Weiterhin erfolgte im Rahmen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen. Dabei wurde sowohl im Interventions- als auch im Placebo-Arm ein geringer Anteil der Patientinnen von jeweils weniger als 20 % ausgeschlossen. Damit ergeben sich im Fezolinetant-Arm 142 Patientinnen und im Placebo-Arm 148 Patientinnen, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden. Weitere Details zum Patientenfluss können dem Anhang 4-E entnommen werden. Fezolinetant bzw. Placebo wurden oral verabreicht. Eine Dosisänderung war nicht gestattet. Die Randomisierung erfolgte nach einem Block-Randomisierungsschema mit Stratifikation nach Raucherstatus (Raucherin oder Nichtraucherin). Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert in verblindeter Weise.

Die Studienteilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Screening-Visite zwischen 40 und 65 Jahren alt und strebten eine Behandlung zur Linderung von VMS im Zusammenhang mit der Menopause an. Zum Zeitpunkt des Screenings wurden sie basierend auf einer spontanen Amenorrhoe für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate, einer spontanen Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten in Kombination mit dem biochemischen Kriterium der Menopause (Follikel-stimulierendes Hormon [FSH] > 40 IU/ L) oder einer beidseitigen Oophorektomie als postmenopausal eingestuft. Weiterhin mussten die Studienteilnehmerinnen im Durchschnitt mindestens sieben moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag in den letzten zehn Tagen vor der Randomisierung aufweisen, um für den Studieneinschluss in Frage zu kommen. Studienteilnehmerinnen wurden von der vorliegenden Studie ausgeschlossen, wenn sie eine im Rahmen der Studie ausgeschlossene Therapie einnahmen (starke oder mäßige Cytochrom P450 1A2 [CYP1A2]-Inhibitoren, HT, hormonelle Verhütungsmittel oder eine Behandlung für VMS [verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzlich]) oder wenn sie an einem medizinischen Zustand oder einer Erkrankung litten, die sie nach Ansicht des Prüfarztes für die Studie ungeeignet machte, weil dadurch ein Risiko für die Studienteilnehmerinnen entstand oder mit einer Beeinträchtigung der Studienergebnisse zu rechnen war. Eine detaillierte Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Anhang 4-E dargestellt.

Das Screening wurde bis zu 35 Tage vor der Randomisierung durchgeführt. Die Teilnahmeberechtigung wurde während des Screenings (Visite 1) via Anamnese, HT-Fragebogen, körperlicher Untersuchung, klinischer Labortests und Laboruntersuchungen sowie Vitalparameter festgestellt. Die Patientinnen waren verpflichtet, die Hitzewallungen während des gesamten Screening-Zeitraums aufzuzeichnen. Die Daten des elektronischen Tagebuchs wurden von den Mitarbeitern des Studienzentrums an Tag 1 (Visite 2) überprüft, um die Studienteilnahme zu bestätigen.

Die Dauer der Behandlung betrug 52 Wochen (Tag 1 [Visite 2] - Woche 52 [Visite 15]), wobei die ersten zwölf Wochen der Studie randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert waren. Nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlung wurden die Patientinnen des Placebo-Arms im Rahmen einer nicht kontrollierten Verlängerungsphase für die restliche Dauer der Studie 1:1 in die Fezolinetant-Arme (30 bzw. 45 mg) überführt. Patientinnen, die bereits in einen Fezolinetant-Arm randomisiert wurden, verblieben für die restlichen 40 Behandlungswochen in dieser Gruppe. Nach Abschluss (Woche 52) oder vorzeitigem Abbruch des Behandlungszeitraums absolvierten die Patientinnen eine End of Treatment- bzw. Early Discontinuation-Visite und eine abschließende Safety Follow-up-Visite drei Wochen nach Behandlungsende (Woche 55; siehe Abbildung 4-3). Die Studie wurde ambulant durchgeführt.

Die Patientinnen zeichneten ihre VMS täglich in einem elektronischen Tagebuch auf. Weitere patientenberichtete Endpunkte (engl. Patient Reported Outcomes, PRO) wurden ebenfalls über ein elektronisches Gerät von den Patientinnen selbst erfasst. Die Bewertung an Tag 1 (Visite 2) musste vor der Randomisierung beziehungsweise der Erstdosis erfolgen; die Bewertungen in den Wochen 4, 12, 24 und 52 mussten vor der jeweiligen Medikamentengabe erfolgen. Ein Ausschuss für Datenüberwachung und ein Gremium zur Überwachung der Lebersicherheit beaufsichtigten die Sicherheit von Fezolinetant während der gesamten Studiendauer.

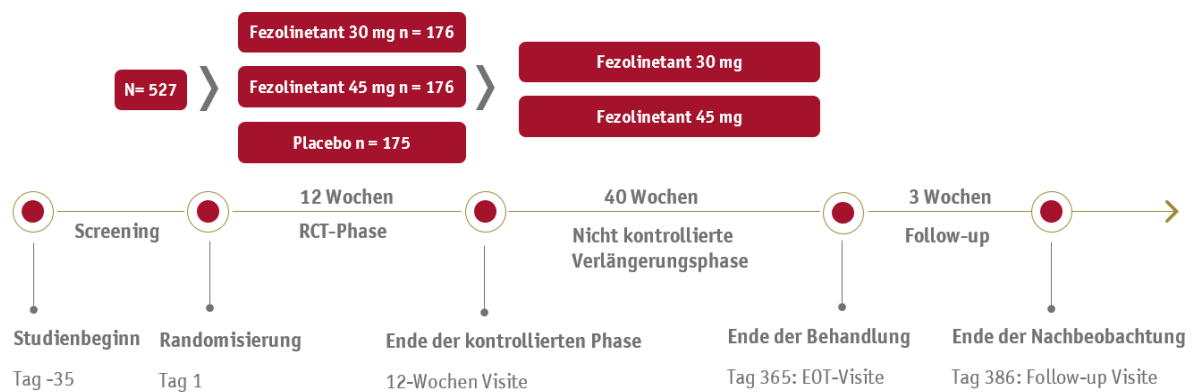


Abbildung 4-3: Design der Studie SKYLIGHT-1

Abkürzungen: EOT: End of Treatment; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe

Patientencharakteristika der Studienpopulation

Demographische und krankheitsunabhängige Charakteristika

Die demographischen und krankheitsunabhängigen Charakteristika (siehe Tabelle 4-14) der Patientinnen in der SKYLIGHT-1-Studie waren insgesamt zwischen beiden Armen vergleichbar. Im Fezolinetant-Arm lag hinsichtlich der Ethnizität eine Verteilung von 116 weißen Patientinnen (81,7 %) und 26 Patientinnen (18,3 %) anderer Ethnien vor. Der Placebo-Arm umfasste 117 weiße Patientinnen (79,1 %) und 31 Patientinnen (20,9 %) anderer Ethnien. Die Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, waren im Durchschnitt 54,2 Jahre alt, während die Patientinnen, die Placebo erhielten, durchschnittlich 54,5 Jahre alt waren. Der Body-Mass-Index (BMI) in kg/ m² lag bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, im Durchschnitt bei 28,79 kg/ m² und bei den Patientinnen, die Placebo erhielten, bei 28,60 kg/ m². Von den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, stammten 51 Patientinnen aus Europa (35,9 %) und 91 Patientinnen (64,1 %) aus Nordamerika. Im Placebo-Arm kamen 53 Patientinnen (35,8 %) aus Europa und 95 Patientinnen (64,2 %) aus Nordamerika. Im Fezolinetant-Arm waren 23 Patientinnen (16,2 %) derzeitige Raucherinnen, wohingegen 119 Patientinnen (83,8 %) nicht rauchten (frühere Raucherinnen oder Patientinnen, die noch nie geraucht hatten). In der Placebo-Behandlungsgruppe wurden 21 Raucherinnen (14,2 %) erfasst, während 127 Patientinnen (85,5 %) als Nichtraucherinnen dokumentiert wurden.

Medizinische Vorgeschichte (krankheitsspezifisch)

Alle Patientinnen der SKYLIGHT-1-Studie litten zum Beginn der Studie an persistierenden Hitzewallungen. Im Fezolinetant-Arm betrug die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen im Durchschnitt 70,87 Monate und im Placebo-Arm 79,47 Monate. Im Fezolinetant-Arm wurden 140 Patientinnen (98,6 %) mit Amenorrhoe erfasst, im Placebo-Arm waren es 144 Patientinnen (97,3 %). Bei Patientinnen im Fezolinetant-Arm zeigte sich im Durchschnitt eine Zeit seit Beginn der Amenorrhoe von 88,65 Monaten und bei den Patientinnen des Placebo-Arms eine entsprechende Zeit von 77,10 Monaten. Zudem war bei 33 Patientinnen (23,2 %), die mit Fezolinetant behandelt wurden, in der Vorgeschichte eine Oophorektomie durchgeführt

worden, die durchschnittlich 142,16 Monate zurücklag. Im Placebo-Arm war bei 31 Patientinnen (20,9 %) eine Oophorektomie Bestandteil der medizinischen Vorgeschichte, im Mittel 111,81 Monate vor Studienbeginn. Weiterhin wurden im Fezolinetant-Arm 47 Patientinnen (33,1 %) und im Placebo-Arm 43 Patientinnen (29,1 %) mit vorheriger Hysterektomie erfasst. Bei Patientinnen im Fezolinetant-Arm waren seit der Hysterektomie durchschnittlich 155,53 Monate und im Placebo-Arm 127,91 Monate vergangen.

Insgesamt sind die demographischen und krankheitsunabhängigen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte der Patientinnen der SKYLIGHT-1-Studie zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

SKYLIGHT-2-Studie

Studiendesign

Das Studiendesign der SKYLIGHT-2-Studie ist identisch mit dem der SKYLIGHT-1-Studie. Daher werden diese Aspekte im Folgenden nicht mehr detailliert aufgeführt. Für weitere Informationen dazu siehe den Text zur SKYLIGHT-1-Studie oder den Anhang 4-E.

Die Studie wurde an 91 Studienzentren in sieben Ländern durchgeführt. Insgesamt wurden 501 Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme mit Fezolinetant in zwei Dosierungen (30 mg und 45 mg) und Placebo randomisiert. In den Fezolinetant-Arm mit 30 mg wurden 166 Patientinnen, in den Fezolinetant-Arm mit 45 mg 167 Patientinnen und in den Placebo-Arm 168 Patientinnen randomisiert. Die Daten der Patientinnen aus dem 30 mg Fezolinetant-Arm werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Weiterhin erfolgte im Rahmen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen. Dabei wurde sowohl im Interventions- als auch im Placebo-Arm ein geringer Anteil der Patientinnen von jeweils weniger als 20 % ausgeschlossen. Damit ergeben sich im Fezolinetant-Arm 145 Patientinnen und im Placebo-Arm 149 Patientinnen, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden. Weitere Details zum Patientenfluss können dem Anhang 4-E entnommen werden.

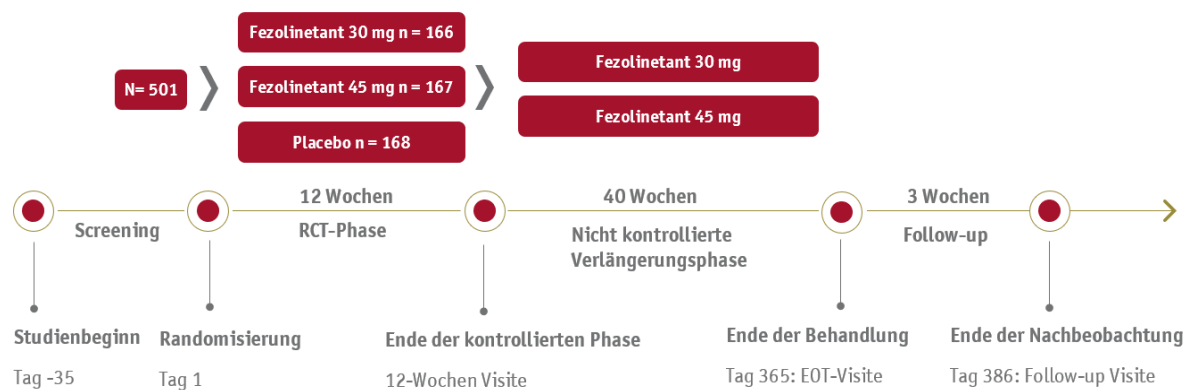


Abbildung 4-4: Design der Studie SKYLIGHT-2

Abkürzungen: EOT: End of Treatment; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe

Patientencharakteristika der Studienpopulation

Demographische und krankheitsunabhängige Charakteristika

Die demographischen und krankheitsunabhängigen Charakteristika (siehe Tabelle 4-14) der Patientinnen in der SKYLIGHT-2-Studie waren insgesamt zwischen beiden Armen vergleichbar. Im Fezolinetant-Arm lag hinsichtlich der Ethnizität eine Verteilung von 110 weißen Patientinnen (76,4 %) und 34 Patientinnen (23,6 %) anderer Ethnien vor. Der Placebo-Arm umfasste 120 weiße Patientinnen (81,1 %) und 28 Patientinnen (18,9 %) anderer Ethnien. Die Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, waren im Durchschnitt 54,4 Jahre alt, während die Patientinnen, die Placebo erhielten, durchschnittlich 54,6 Jahre alt waren. Der BMI lag bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, im Durchschnitt bei 28,32 kg/m² und bei den Patientinnen, die Placebo erhielten bei 28,58 kg/m². Von den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, stammten 36 Patientinnen aus Europa (24,8 %) und 109 Patientinnen (75,2 %) aus Nordamerika. Im Placebo-Arm kamen 39 Patientinnen (26,2 %) aus Europa und 110 Patientinnen (73,8 %) aus Nordamerika. Im Fezolinetant-Arm waren 33 Patientinnen (22,8 %) derzeitige Raucherinnen, wohingegen 112 Patientinnen (77,2 %) nicht rauchten (frühere Raucherinnen oder Patientinnen, die noch nie geraucht hatten). In der Placebo-Behandlungsgruppe wurden 34 Raucherinnen (22,8 %) erfasst, während 115 Patientinnen (77,2 %) als Nichtraucherinnen dokumentiert wurden.

Medizinische Vorgeschichte (krankheitsspezifisch)

Alle Patientinnen der SKYLIGHT-2-Studie litten zu Beginn der Studie an persistierenden Hitzewallungen. Im Fezolinetant-Arm betrug die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen im Durchschnitt 84,58 Monate und im Placebo-Arm 81,85 Monate. Im Fezolinetant-Arm wurden 140 Patientinnen (96,6 %) mit Amenorrhoe erfasst, im Placebo-Arm waren es 142 Patientinnen (95,3 %). Bei den Patientinnen im Fezolinetant-Arm zeigte sich im Durchschnitt eine Zeit seit Beginn der Amenorrhoe von 93,00 Monaten und bei den Patientinnen des Placebo-Arms eine entsprechende Zeit von 86,52 Monaten. Zudem war bei 35 Patientinnen (24,1 %), die mit Fezolinetant behandelt wurden, in der Vorgeschichte eine Oophorektomie durchgeführt worden, die durchschnittlich 146,54 Monate zurücklag. Im Placebo-Arm war bei

36 Patientinnen (24,2 %) eine Oophorektomie Bestandteil der medizinischen Vorgeschichte, im Mittel 145,18 Monate vor Studienbeginn. Weiterhin wurden im Fezolinetant-Arm 52 Patientinnen (35,9 %) und im Placebo-Arm 49 Patientinnen (32,9 %) mit vorheriger Hysterektomie erfasst. Bei Patientinnen im Fezolinetant-Arm waren seit der Hysterektomie durchschnittlich 130,54 Monate und im Placebo-Arm 147,76 Monate vergangen.

Insgesamt sind die demographischen und krankheitsunabhängigen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte der Patientinnen der SKYLIGHT-2-Studie zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

SKYLIGHT-4-Studie

Studiendesign

Die SKYLIGHT-4-Studie ist eine 52-wöchige randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische klinische Studie im Parallelgruppendesign zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Fezolinetant zur Behandlung vasomotorischer Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Die primären Ziele dieser Studie lagen in der Erfassung von Unerwünschten Ereignissen, die im Laufe des Studienzeitraums auftraten, sowie der Bewertung des Einflusses von Fezolinetant auf die endometriale Gesundheit. Die Studie wurde an 181 Studienzentren in acht Ländern durchgeführt.

Insgesamt wurden 1831 Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 auf drei Behandlungsarme mit Fezolinetant in zwei Dosierungen (30 mg und 45 mg) und Placebo randomisiert. In den Fezolinetant-Arm mit 30 mg wurden 611 Patientinnen, in den Fezolinetant-Arm mit 45 mg 609 Patientinnen und in den Placebo-Arm 611 Patientinnen randomisiert. Die Daten der Patientinnen aus dem 30 mg Fezolinetant-Arm werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Weiterhin erfolgte im Rahmen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen. Dabei wurde sowohl im Interventions- als auch im Placebo-Arm ein geringer Anteil der Patientinnen von jeweils weniger als 20 % ausgeschlossen. Damit ergeben sich im Fezolinetant-Arm 526 Patientinnen und im Placebo-Arm 515 Patientinnen, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden. Weitere Details zum Patientenfluss können dem Anhang 4-E entnommen werden. Fezolinetant bzw. Placebo wurden oral verabreicht. Eine Dosisänderung war nicht gestattet. Die Randomisierung erfolgte nach einem Block-Randomisierungsschema mit Stratifikation nach Raucherstatus (Raucherin oder Nichtraucherin). Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert in verblindeter Weise.

Die Studienteilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Screening-Visite zwischen 40 und 65 Jahren alt und strebten eine Behandlung zur Linderung von VMS im Zusammenhang mit der Menopause an. Zum Zeitpunkt des Screenings wurden sie basierend auf einer spontanen Amenorrhoe für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate, einer spontanen Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten in Kombination mit dem biochemischen Kriterium der Menopause (Follikel-stimulierendes Hormon [FSH] > 40 IU/L) oder einer beidseitigen Oophorektomie oder einer Hysterektomie ohne Oophorektomie mit Erfüllung des

biochemischen Kriteriums der Menopause als postmenopausal eingestuft. Das Einschlusskriterium bezüglich der postmenopausalen Einstufung wurde im Verlauf der Studie dahingehend aktualisiert, dass Patientinnen ausgeschlossen wurden, die eine Hysterektomie hatten, um sicherzustellen, dass der primäre Endpunkt der Studie zur Erfassung endometrialer Gesundheit angemessen bewertet werden konnte. Zu diesem Zeitpunkt waren jedoch bereits einige Studienteilnehmerinnen mit Hysterektomie in die Studie aufgenommen, deren Daten zur Bewertung der Verträglichkeit zur Nutzenbewertung herangezogen werden, auch wenn die Bewertung der Gebärmuttergesundheit nicht möglich war. Studienteilnehmerinnen wurden von der vorliegenden Studie ausgeschlossen, wenn sie eine im Rahmen der Studie ausgeschlossene Therapie einnahmen (starke oder mäßige Cytochrom P450 1A2 [CYP1A2]-Inhibitoren, HT, hormonelle Verhütungsmittel oder eine Behandlung für VMS [verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzlich]) oder wenn sie an einem medizinischen Zustand oder einer Erkrankung litten, die sie nach Ansicht des Prüfarztes für die Studie ungeeignet machte, weil dadurch ein Risiko für die Studienteilnehmerinnen entstand oder mit einer Beeinträchtigung der Studienergebnisse zu rechnen war. Eine detaillierte Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Anhang 4-E dargestellt.

Die Studienvisiten wurden ambulant durchgeführt. Diese Studie bestand aus einer Screening-Phase (Tage 35 bis -1, einschließlich der Screening-Visite [Visite 1]), einem Behandlungszeitraum von 52 Wochen (Tag 1 [Visite 2] - Woche 52 [Visite 15]) und einer Nachuntersuchung (Woche 55 [Visite 16]) drei Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments (siehe Abbildung 4-5). Zusätzliche 15 Screening-Tage waren für die Wiederholung der Biopsie vorgesehen, falls erforderlich (Tage -50 bis -1). Die Eignung für die Studienteilnahme im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien wurde durch eine körperliche Untersuchung, klinische Labortests, einen Urin-Schwangerschaftstest, Vitalparameter, ein Elektrokardiogramm, einen Papanicolaou-Test (oder gleichwertige Zervixzytologie), eine Mammographie, eine transvaginale Ultraschalluntersuchung (TVU) und eine Endometriumbiopsie sichergestellt.

Ein Ausschuss für Datenüberwachung und ein Gremium zur Überwachung der Lebersicherheit beaufsichtigten die Sicherheit von Fezolinetant während der gesamten Studiendauer.

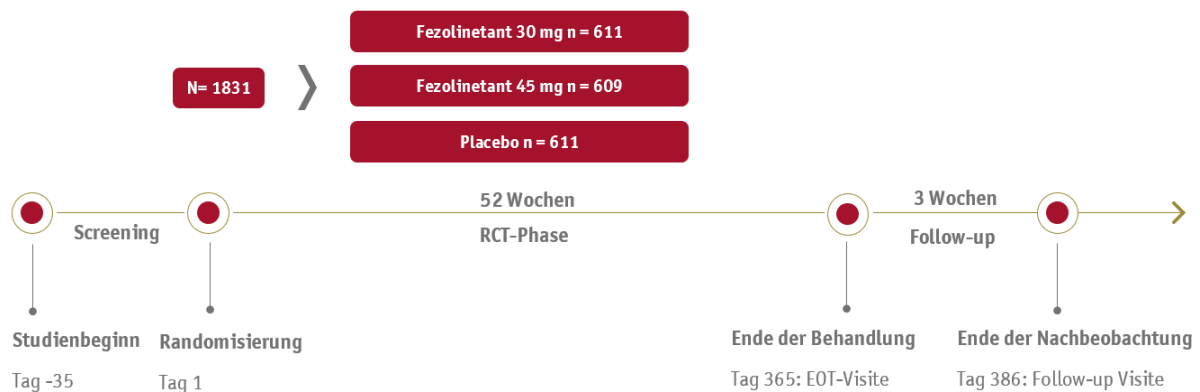


Abbildung 4-5: Design der Studie SKYLIGHT-4

Abkürzungen: EOT: End of Treatment; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe

Patientencharakteristika der Studienpopulation

Demographische und krankheitsunabhängige Charakteristika

Die demographischen und krankheitsunabhängigen Charakteristika (siehe Tabelle 4-14) der Patientinnen in der SKYLIGHT-4-Studie waren insgesamt zwischen beiden Armen vergleichbar. Im Fezolinetant-Arm lag hinsichtlich der Ethnizität eine Verteilung von 406 weißen Patientinnen (77,8 %) und 116 Patientinnen (22,2 %) anderer Ethnien vor. Der Placebo-Arm umfasste 426 weiße Patientinnen (83,2 %) und 86 Patientinnen (16,8 %) anderer Ethnien. Die Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, waren im Durchschnitt 54,8 Jahre alt, während die Patientinnen, die Placebo erhielten, durchschnittlich 54,9 Jahre alt waren. Der BMI lag bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, im Durchschnitt bei 28,93 kg/m² und bei den Patientinnen, die Placebo erhielten, bei 28,60 kg/m². Von den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, stammten 125 Patientinnen aus Europa (23,8 %) und 401 Patientinnen (76,2 %) aus Nordamerika. Im Placebo-Arm kamen 129 Patientinnen (25,0 %) aus Europa und 386 Patientinnen (75,0 %) aus Nordamerika. Im Fezolinetant-Arm waren 116 Patientinnen (22,1 %) derzeitige Raucherinnen, wohingegen 401 Patientinnen (77,9 %) nicht rauchten (frühere Raucherinnen oder Patientinnen, die noch nie geraucht hatten). In der der Placebo-Behandlungsgruppe wurden 117 Raucherinnen (22,7 %) erfasst, während 398 Patientinnen (77,3 %) als Nichtraucherinnen dokumentiert wurden.

Medizinische Vorgeschichte (krankheitsspezifisch)

Alle Patientinnen der SKYLIGHT-4-Studie litten zum Beginn der Studie an persistierenden Hitzewallungen. Im Fezolinetant-Arm betrug die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen im Durchschnitt 77,02 Monate und im Placebo-Arm 77,65 Monate. Im Fezolinetant-Arm wurden 517 Patientinnen (98,3 %) mit Amenorrhoe erfasst, im Placebo-Arm waren es 503 Patientinnen (97,7 %). Bei Patientinnen im Fezolinetant-Arm zeigte sich im Durchschnitt eine Zeit seit Beginn der Amenorrhoe von 84,67 Monaten und bei den Patientinnen des Placebo-Arms eine entsprechende Zeit von 86,67 Monaten. Zudem war bei 76 Patientinnen (14,4 %), die mit Fezolinetant behandelt wurden, in der Vorgeschichte eine Oophorektomie durchgeführt

worden, die durchschnittlich 146,66 Monate zurücklag. Im Placebo-Arm war bei 74 Patientinnen (14,4 %) eine Oophorektomie Bestandteil der medizinischen Vorgeschichte, im Mittel 156,78 Monate vor Studienbeginn. Weiterhin wurden im Fezolinetant-Arm 102 Patientinnen (19,4 %) und im Placebo-Arm 109 Patientinnen (21,2 %) mit vorheriger Hysterektomie erfasst. Bei Patientinnen im Fezolinetant-Arm waren seit der Hysterektomie durchschnittlich 146,70 Monate und im Placebo-Arm 155,18 Monate vergangen.

Insgesamt sind die demographischen und krankheitsunabhängigen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte der Patientinnen der SKYLIGHT-4-Studie zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

DAYLIGHT-Studie

Studiendesign

Die DAYLIGHT-Studie ist eine zweiarmige, randomisierte, 24-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fezolinetant (45 mg) bei Frauen zur Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Die Leitsymptome von VMS in Verbindung mit der Menopause sind Hitzewallungen und Schlafstörungen. Daher wurde die Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 24 als primärer Endpunkt und die Veränderung des Schweregrads als wichtigster sekundärer Endpunkt erfasst. Die Studie wurde an 69 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt.

Insgesamt wurden 453 Patientinnen im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme mit Fezolinetant (45 mg) und Placebo randomisiert. In den Fezolinetant-Arm wurden 227 Patientinnen (von denen jedoch eine Patientin keine Behandlung erhielt) und in den Placebo-Arm 226 Patientinnen randomisiert. Weitere Details zum Patientenfluss können dem Anhang 4-E entnommen werden. Fezolinetant bzw. Placebo wurden oral verabreicht. Eine Dosisänderung war nicht gestattet. Die Randomisierung erfolgte nach einem Block-Randomisierungsschema mit Stratifikation nach Raucherstatus (Raucherin oder Nichtraucherin). Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert in verblindeter Weise.

Die Studienteilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Screening-Visite zwischen 40 und 65 Jahren alt und strebten eine Behandlung zur Linderung von VMS im Zusammenhang mit der Menopause an. Zum Zeitpunkt des Screenings wurden sie basierend auf einer spontanen Amenorrhoe für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate, einer spontanen Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten in Kombination mit dem biochemischen Kriterium der Menopause (Follikel-stimulierendes Hormon [FSH] > 40 IU/L) oder einer beidseitigen Oophorektomie oder Hysterektomie als postmenopausal eingestuft. Die Studienteilnahme war beschränkt auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dies war der Fall, wenn eine HT -Behandlung mit besonderen medizinischen Risiken verbunden wäre, wenn sie auf Basis medizinischer Bedenken eine HT nur unter besonderer Vorsicht hätten anwenden dürfen (beispielsweise bei Patientinnen mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte oder erhöhtem

Brustkrebsrisiko), wenn sie eine HT auf Anraten des behandelnden Arztes abgebrochen hatten oder wenn sie eine HT ablehnten, nachdem sie im Zuge eines ärztlichen Beratungsgespräch eine Aufklärung über den Nutzen und die Risiken der HT erhalten hatten. Weiterhin mussten die Studienteilnehmerinnen im Durchschnitt mindestens sieben moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag in den letzten zehn Tagen vor der Randomisierung aufweisen, um für den Studieneinschluss in Frage zu kommen.

Patientinnen wurden unter anderem von der vorliegenden Studie ausgeschlossen, wenn sie eine im Rahmen der Studie ausgeschlossene Therapie einnahmen (starke oder mäßige Cytochrom P450 1A2 [CYP1A2]-Inhibitoren, HT, hormonelle Verhütungsmittel oder eine Behandlung für VMS [verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzlich]) oder wenn sie an einem medizinischen Zustand oder einer Erkrankung litten, die sie nach Ansicht des Prüfarztes für die Studie ungeeignet machte, weil dadurch ein Risiko für die Studienteilnehmerinnen entstand oder mit einer Beeinträchtigung der Studienergebnisse zu rechnen war. Eine detaillierte Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Anhang 4-E dargestellt.

Das Screening wurde bis zu 21 Tage vor der Randomisierung durchgeführt. Die Eignung für die Studienteilnahme im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien wurde während des Screenings via Anamnese, HT-Fragebogen, körperlicher Untersuchung, klinischer Labortests und Laboruntersuchungen sowie Vitalparameter festgestellt. Die Patientinnen sollten die Hitzewallungen während des gesamten Screening-Zeitraums in einem elektronischen Tagebuch aufzeichnen. Die Daten des elektronischen Tagebuchs wurden von den Mitarbeitern des Studienzentrums an Tag 1 (Visite 2) überprüft, um die Studienteilnahme zu bestätigen.

Während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums wurden Visiten in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16 und 20 durchgeführt. Für die Wochen 2 - 20 konnten ärztliche Hausbesuche in Anspruch genommen werden. Die Patientinnen zeichneten ihre VMS täglich in einem elektronischen Tagebuch auf. Weitere PRO wurden ebenfalls über ein elektronisches Gerät von den Patientinnen selbst verwaltet. Die Bewertung an Tag 1 (Visite 2) musste vor der Randomisierung beziehungsweise der Erstdosis erfolgen; die Bewertungen in den Wochen 4, 12, 16 und 24 mussten vor der Medikamentengabe erfolgen. Ein Ausschuss für Datenüberwachung und ein Gremium zur Überwachung der Lebersicherheit beaufsichtigten die Sicherheit von Fezolinetant während der gesamten Studiendauer.

Patientinnen, die die 24-wöchige Behandlung abschlossen, nahmen am Ende der Behandlung und drei Wochen nach Behandlungsende jeweils an einer Visite teil, wohingegen Patientinnen, die die Behandlung mit dem Prüfpräparat vorzeitig abbrachen, an einer Visite zum Zeitpunkt des Absetzens des Prüfpräparats und einer Follow-up-Visite drei Wochen nach der letzten Dosis teilnahmen (siehe Abbildung 4-6). Patientinnen, die das Prüfpräparat vorzeitig absetzten, verblieben in der Studie und sollten daher das elektronische VMS-Tagebuch und die Electronic Patient Reported Outcomes (ePRO) weiterhin planmäßig bis Woche 24 ausfüllen. Sie wurden bis Woche 27 auf Unerwünschte Ereignisse und begleitende Medikationen beaufsichtigt.

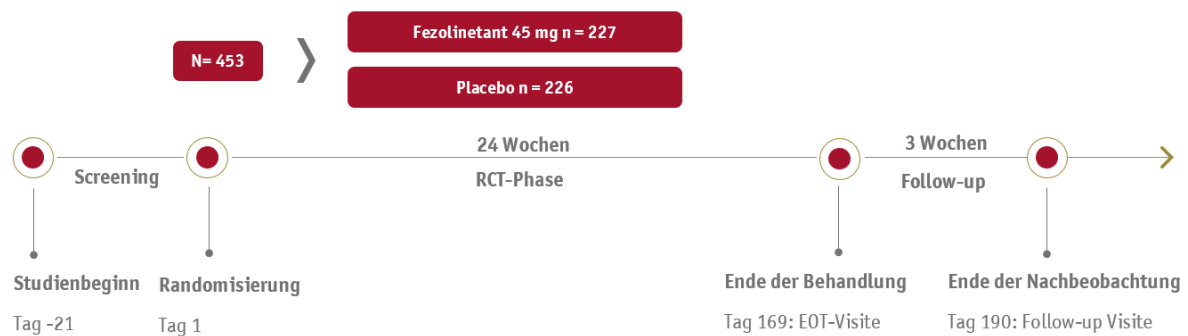


Abbildung 4-6: Design der Studie DAYLIGHT

Abkürzungen: ED: Early Discontinuation; EOT: End of Treatment; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe

Patientencharakteristika der Studienpopulation

Demographische und krankheitsunabhängige Charakteristika

Die demographischen und krankheitsunabhängigen Charakteristika (siehe Tabelle 4-14) der Patientinnen in der DAYLIGHT-Studie waren insgesamt zwischen beiden Armen vergleichbar. Im Fezolinetant-Arm lag hinsichtlich der Ethnizität eine Verteilung von 217 weißen Patientinnen (96,0 %) und 9 Patientinnen (4,0 %) anderer Ethnien vor. Der Placebo-Arm umfasste 218 weiße Patientinnen (97,3 %) und 6 Patientinnen (2,7 %) anderer Ethnien. Die Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, waren im Durchschnitt 54,9 Jahre alt, während die Patientinnen, die Placebo erhielten, durchschnittlich 54,1 Jahre alt waren. Der Body-Mass-Index (BMI) in kg/ m² lag bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, im Durchschnitt bei 27,42 kg/ m² und bei den Patientinnen, die Placebo erhielten, bei 26,98 kg/ m². Von den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, stammten 183 Patientinnen aus Europa (81,0 %) und 43 Patientinnen (19,0 %) aus Nordamerika. Im Placebo-Arm kamen 183 Patientinnen (81,0 %) aus Europa und 43 Patientinnen (19,0 %) aus Nordamerika. Im Fezolinetant-Arm waren 36 Patientinnen (15,9 %) derzeitige Raucherinnen, wohingegen 190 Patientinnen (84,1 %) nicht rauchten (frühere Raucherinnen oder Patientinnen, die noch nie geraucht hatten). In der Placebo-Behandlungsgruppe wurden 35 Raucherinnen (15,5 %) erfasst, während 191 Patientinnen (84,5 %) als Nichtraucherinnen dokumentiert wurden.

Medizinische Vorgeschichte (krankheitsspezifisch)

Alle Patientinnen der DAYLIGHT-Studie litten zum Beginn der Studie an andauernden Hitzewallungen. Im Fezolinetant-Arm betrug die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen im Durchschnitt 64,38 Monate und im Placebo-Arm 62,43 Monate. Im Fezolinetant-Arm wurden 214 Patientinnen (94,7 %) mit Amenorrhoe erfasst, im Placebo-Arm waren es 211 Patientinnen (93,4 %). Bei Patientinnen im Fezolinetant-Arm zeigte sich im Durchschnitt eine Zeit seit Beginn der Amenorrhoe von 71,85 Monaten und bei den Patientinnen des Placebo-Arms eine entsprechende Zeit von 58,60 Monaten. Zudem war bei 23 Patientinnen (10,2 %), die mit Fezolinetant behandelt wurden, in der Vorgeschichte eine Oophorektomie durchgeführt worden, die durchschnittlich 89,92 Monate zurücklag. Im Placebo-Arm war bei 19 Patientinnen

(8,4 %) eine Oophorektomie Bestandteil der medizinischen Vorgeschichte, im Mittel 95,99 Monate vor Studienbeginn. Weiterhin wurden im Fezolinetant-Arm 42 Patientinnen (18,6 %) und im Placebo-Arm 22 Patientinnen (9,7 %) mit vorheriger Hysterektomie erfasst. Bei Patientinnen im Fezolinetant-Arm waren seit der Hysterektomie durchschnittlich 95,62 Monate und im Placebo-Arm 83,88 Monate vergangen.

Insgesamt sind die demographischen und krankheitsunabhängigen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte der Patientinnen der DAYLIGHT-Studie zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Fazit Vergleichbarkeit der Studienpopulationen

Über die vier Studien (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT) hinweg zeigte sich eine gute Vergleichbarkeit der demographischen und krankheitsabhängigen Charakteristika. In allen Studien bestand die Studienpopulation zum Großteil aus weißen Patientinnen. In den SKYLIGHT-Studien lag der Anteil an europäischen Patientinnen bei etwa einem Viertel bis einem Drittel der Studienpopulation, während in der DAYLIGHT-Studie mehrheitlich europäische Patientinnen eingeschlossen wurden (81 %). In allen Studien waren die Patientinnen jeweils im Mittel 54 - 55 Jahre alt. Der BMI lag bei den Patientinnen der SKYLIGHT-Studien zwischen 28 - 29 kg/m² und in der DAYLIGHT-Studie bei etwa 27 kg/m². Der Anteil an Raucherinnen schwankte in den Studien zwischen 14 - 23 %. Die durchschnittliche Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bei Studienbeginn war in den Studien vergleichbar. Der Anteil an Patientinnen mit Oophorektomie schwankte zwischen 8 - 24 % und der Anteil der Patientinnen mit Hysterektomie lag zwischen 10 - 36 %. Insgesamt sind die Studienpopulationen der SKYLIGHT-1-, SKYLIGHT-2-, SKYLIGHT-4- und DAYLIGHT-Studie sehr gut vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulationen entsprechen hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland und es liegen keine Hinweise vor, die einer Übertragbarkeit entgegenstehen.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist mit Blick auf die Ethnizität durch den hohen Anteil an weißen Patientinnen in allen vorliegenden Studien gegeben. Weiterhin wurden zum Großteil europäische sowie nordamerikanische Patientinnen rekrutiert, die einen vergleichbar hohen Versorgungsstandard ausgesetzt sind. Somit ermöglicht die große Heterogenität zwischen Studienpopulation und Zielpopulation eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Alter der Patientinnen lag durchschnittlich bei 54 - 55 Jahren. Informationen der deutschen Menopause Gesellschaft folgend (Deutsche Menopause Gesellschaft e.V., 2019), tritt die Menopause bei deutschen Frauen meistens im Alter von 51 - 52 Jahren auf. Menopausale Beschwerden wie VMS dauern im Mittel 7,4 Jahre an (Avis et al., 2015). Somit ist davon auszugehen, dass die meisten deutsche Patientinnen mit VMS in einem Altersbereich von 51 -

59 Jahre liegen. Die Studienergebnisse lassen sich somit gut auf deutsche Patientinnen übertragen.

Der durchschnittliche BMI der Studienpopulation von etwa 28 kg/ m² ist etwas höher als der mittlere BMI der weiblichen deutschen Bevölkerung, der bei den Frauen zwischen 50 - 55 Jahren bei 25,4 kg/ m² und bei den 60 - 65-Jährigen bei 25,7 kg/ m² liegt (Statistisches Bundesamt, 2023). Da eine Korrelation zwischen dem BMI und dem Auftreten von VMS besteht (Gallicchio et al., 2015; Gibson, Shiozawa, Epstein, Han, & Mancuso, 2023; Gold et al., 2006), ist anzunehmen, dass der BMI von Frauen mit VMS höher ist als der BMI in der gesamten Gesellschaft. Es ist davon auszugehen, dass der BMI der Patientinnen in den Studien sich auch auf deutsche Patientinnen mit VMS übertragen lässt.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Studienpopulationen der SKYLIGHT-1-, SKYLIGHT-2-, SKYLIGHT-4- und DAYLIGHT-Studie die demographischen Charakteristika der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext adäquat abbildet. Zusammenfassend werden die Studienergebnisse somit als relevant für den deutschen Versorgungskontext und die Studienergebnisse als übertragbar auf alle deutschen Patientinnen mit VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, angesehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SKYLIGHT-1	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-4	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: die Verblindung wurde in der Verlängerungsphase der Studie nicht aufrechterhalten, da zu diesem Zeitpunkt alle Patientinnen eine Behandlung mit Fezolinetant erhielten. Für die Nutzenbewertung wird nur die randomisiert-kontrollierte und verblindete Phase der Studie herangezogen.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotenzials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf der in Anhang 4-F dargestellten Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Bei den vorliegenden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studien im Parallelgruppendesign. In den Studien erfolgte die Randomisierung nach einem Block-Randomisierungsschema stratifiziert nach Raucherstatus (Raucherin oder Nichtraucherin), mit Zuweisung durch ein Interactive Response Technology (IRT) System. Das Personal des Studienzentrums verabreichte die Behandlung entsprechend der Zuweisung durch das IRT-System. Die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip für die Verabreichung von Fezolinetant 45 mg oder Placebo ausgewählt, so dass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientinnen wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde. Die Randomisierungsnummer wurde auf der Grundlage von Informationen erstellt, die mit Hilfe der IRT erzeugt wurden. Das Aussehen und die Form des Arzneimittels sowie die Verpackung von Fezolinetant und Placebo waren identisch. Beide Medikationen wurden oral verabreicht. Die Analyse erfolgte in allen Studien auf Basis des ITT-Prinzips. In den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und SKYLIGHT-4 hat die Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen, keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen im Fezolinetant und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für aller Studien als niedrig eingeschätzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Instrument/ Details	SKYLIGHT-1	SKYLIGHT-2	SKYLIGHT-4	DAYLIGHT
Morbidität	VMS-Häufigkeit	VMS-Tagebuch	X	X	-	X
	VMS-Schwere	VMS-Tagebuch	X	X	-	X
	Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)	PGI-C VMS	X	X	-	X
	Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)	PROMIS SD SF 8b	X	X	-	X
	Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)	PROMIS SRI SF 8a	X	X	-	-
	Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)	PGI-S SD	X	X	-	X
	Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)	PGI-C SD	X	X	-	X
	Psychische Gesundheit (PHQ-4)	PHQ-4	-	-	-	X
	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	EQ-5D-5L VAS	X	X	X	X
	Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)	WPAI	X	X	-	X
Lebensqualität	Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)	MENQOL	X	X	X	X
	Weibliche Sexualfunktion (FSFI)	FSFI	-	-	-	X
Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse (AE)		X	X	X	X
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	Gebärmutterblutungen	X	X	X	X
		Endometrium-hyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium	X	X	X	X
		Erhöhte Leberwerte	X	X	X	X

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

Kategorie	Endpunkt	Instrument/ Details	SKYLIGHT-1	SKYLIGHT-2	SKYLIGHT-4	DAYLIGHT
		Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥7 %	X	X	X	X
		Thrombozytopenie	X	X	X	X
		Suchtanfälligkeit	X	X	X	X
		Depressionen	X	X	X	X
		Schlaflosigkeit	X	X	X	X
		Auswirkungen auf Erinnerungsvermögen	X	X	X	X
<p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderen Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; FSFI: Female Sexual Function Index; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; PHQ-4: Patient Health Questionnaire-4; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Related Impairment – Short Form 8a; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>						

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Morbidität – Vasomotorische Beschwerden

4.3.1.3.1.1 Endpunkt VMS-Häufigkeit– RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts VMS-Häufigkeit

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	<p>VMS-Tagebuch</p> <p>In den Studien wurde von den Patientinnen ein elektronisches Tagebuch geführt, in welchem die Häufigkeit und Schwere der erlebten Hitzewallungen auf einer <i>ad hoc</i>-Basis, mindestens jedoch zweimal täglich (am Morgen und am Abend), vermerkt wurden. Dieses validierte Tagebuch stand den Patientinnen 24 Stunden am Tag für die Dateneingabe in verschiedenen Sprachen zur Verfügung. Das Tagebuch enthielt einen Leitfaden mit folgenden Definitionen von milden, moderaten und schweren Hitzewallungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Hitzegefühl ohne Schwitzen • Moderat: Hitzegefühl mit Schwitzen; Fähigkeit, die Aktivität fortzusetzen • Schwer: Hitzegefühl mit Schwitzen, das zur Einstellung der Aktivität führt <p>Das Echtzeitsystem generierte täglich Compliance Berichte, die das Datum und die Uhrzeit jeder Eingabe und die Anzahl der Hitzewallungen enthielten. Ein Tagebuchtag war als 24-Stunden-VMS-Zeitrahmen von 08:00 Uhr des Tages bis 07:59 Uhr des Folgetages definiert.</p> <p>Definition VMS-Häufigkeit</p> <p>Die Häufigkeit von moderaten und schweren Hitzewallungen pro Tag wurde als Summe der moderaten und schweren Hitzewallungen pro Tag berechnet. Traten an einem Tag keine moderaten oder schweren Hitzewallungen auf, wurde der Tageswert auf null gesetzt. Der Baselinewert wurde als Durchschnitt der Häufigkeit der täglichen moderaten und schweren Hitzewallungen pro Tag in den zehn Tagen unmittelbar vor der Randomisierung definiert. Der wöchentliche Post-Baselinerwert bezog sich auf die durchschnittliche Anzahl der täglichen moderaten und schweren Hitzewallungen in einem sieben-Tage-Zeitraum. Ein Post-Baselinerwert für eine Woche wurde nur bestimmt, wenn Tagebuchdaten für mindestens vier Tage in dieser Woche vorlagen, andernfalls wurde der Wert für diese Woche auf fehlend gesetzt. Bei der Veränderung gegenüber der Baseline deutet ein negativer Wert (Rückgang im Vergleich zu Baseline) auf eine Verringerung der Häufigkeit der Hitzewallungen hin.</p> <p>Analysen</p> <p>Responderanalyse</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit prozentualer Reduktion um 100 %, ≥ 75 % und ≥ 50 % der durchschnittlichen täglichen Häufigkeit von moderaten und schweren Hitzewallungen gegenüber dem Baselinewert analysiert. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p>
SKYLIGHT-1	Ergebnisse des Endpunkts VMS-Häufigkeit werden zu Woche 12 dargestellt. Patientinnen führten das VMS-Tagebuch, solange sie eine Medikation erhielten.

Studie	Operationalisierung
SKYLIGHT-2	Ergebnisse des Endpunkts VMS-Häufigkeit werden zu Woche 12 dargestellt. Patientinnen führten das VMS-Tagebuch, solange sie eine Medikation erhielten.
DAYLIGHT	Ergebnisse des Endpunkts VMS-Häufigkeit werden zu Woche 12 und 24 dargestellt. Patientinnen führten das VMS-Tagebuch auch nach Absetzen der Studienmedikation weiter.
Meta-Analyse	Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(RR), log(OR) und RD) und Varianzen berechnet. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.
Abkürzungen: OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMS: Vasomotorische Symptome	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt VMS-Häufigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt VMS-Häufigkeit basiert auf den Auswertungen der Hitzewallungen, die von den Patientinnen selbst in einem validierten elektronischen Tagebuch mindestens zweimal täglich

festgehalten wurden. Für die Eintragungen und das Ausmaß der Hitzewallungen lag den Patientinnen ein klar definierter Leitfaden vor. Es ist folglich nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der Hitzewallungen falsch interpretierten, oder systematisch falsch im Tagebuch notierten. Aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunkts ist keine Verzerrung zu erwarten.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt VMS-Häufigkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (unter Vasomotor Symptoms Diary Compliance bzw. Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-19: Responderanalyse (100 %/ 75 %/ 50 % Response-Kriterium) des Endpunkts VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Reduktion um 100 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	513	86 (16,8 %)	523	36 (6,9 %)	2,36 [1,64 – 3,40]	2,71 [1,79 – 4,11]	0,09 [0,05 – 0,13]	< 0,001
SKYLIGHT-1	142	15 (10,6 %)	148	5 (3,4 %)	3,03 [1,13 – 8,11]	3,33 [1,17 – 9,45]	0,07 [0,01 – 0,13]	0,027
SKYLIGHT-2	145	22 (15,2 %)	149	9 (6,0 %)	2,43 [1,17 – 5,05]	2,71 [1,19 – 6,17]	0,09 [0,02 – 0,16]	0,018
DAYLIGHT	226	49 (21,7 %)	226	22 (9,7 %)	2,20	2,56	0,12	0,001

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
					[1,38 – 3,51]	[1,49 – 4,41]	[0,05 – 0,18]	
Reduktion um 100 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	226	50 (22,1 %)	226	24 (10,6 %)	2,07 [1,32 – 3,25]	2,39 [1,41 – 4,04]	0,12 [0,05 – 0,18]	0,002
Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	513	223 (43,5 %)	523	119 (22,8 %)	1,83 [1,52 – 2,19]	2,62 [1,99 – 3,45]	0,21 [0,15 – 0,26]	< 0,001
SKYLIGHT-1	142	53 (37,3 %)	148	19 (12,8 %)	2,87 [1,79 – 4,60]	4,03 [2,23 – 7,27]	0,24 [0,15 – 0,34]	< 0,001
SKYLIGHT-2	145	60 (41,4 %)	149	34 (22,8 %)	1,73 [1,22 – 2,44]	2,37 [1,41 – 3,98]	0,18 [0,08 – 0,28]	0,002
DAYLIGHT	226	110 (48,7 %)	226	66 (29,2 %)	1,66 [1,30 – 2,12]	2,30 [1,56 – 3,39]	0,19 [0,11 – 0,28]	< 0,001
Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	226	106 (46,9 %)	226	67 (29,6 %)	1,58 [1,24 – 2,02]	2,10 [1,42 – 3,09]	0,17 [0,08 – 0,26]	< 0,001
Reduktion um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	513	328 (63,9 %)	523	212 (40,5 %)	1,53 [1,36 – 1,73]	2,62 [2,03 – 3,38]	0,23 [0,18 – 0,29]	< 0,001
SKYLIGHT-1	142	85 (59,9 %)	148	43 (29,1 %)	2,07 [1,56 – 2,76]	3,69 [2,26 – 6,02]	0,31 [0,20 – 0,42]	< 0,001
SKYLIGHT-2	145	89 (61,4 %)	149	63 (42,3 %)	1,42 [1,13 – 1,78]	2,16 [1,35 – 3,46]	0,19 [0,08 – 0,30]	0,002
DAYLIGHT	226	154 (68,1 %)	226	106 (46,9 %)	1,44 [1,22 – 1,70]	2,42 [1,65 – 3,56]	0,21 [0,12 – 0,30]	< 0,001
Reduktion um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	226	137 (60,6 %)	226	104 (46,0 %)	1,33 [1,11 – 1,58]	1,82 [1,25 – 2,64]	0,15 [0,06 – 0,24]	0,002
<p>Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem RR</p> <p>RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>								

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen (Meta-Analyse 12W) reduzierte sich bei 86/513 Patientinnen (16,8 %) im Fezolinetant-Arm die VMS-Häufigkeit um 100 %. Im Placebo-Arm zeigte sich eine Reduktion der VMS-Häufigkeit um 100 % bei 36/523 Patientinnen (6,9 %). Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 2,36 [95 %-KI: 1,64 – 3,40], p-Wert: < 0,001) vor. Die Ergebnisse zur Reduktion der VMS-Häufigkeit um 100 % aus der DAYLIGHT-Studie nach 24 Wochen bestätigen den anhaltenden und konsistent positiven Effekt der Verbesserung durch Fezolinetant (RR: 2,07 [95 %-KI: 1,32 – 3,25], p-Wert: 0,002). Auch bei den Analysen der Reduktion der VMS-Häufigkeit um mindestens 75 % und mindestens 50 % nach 12 und 24 Wochen zeigte sich ein signifikanter und dauerhafter Effekt zum Vorteil von Fezolinetant im Vergleich zu Placebo.

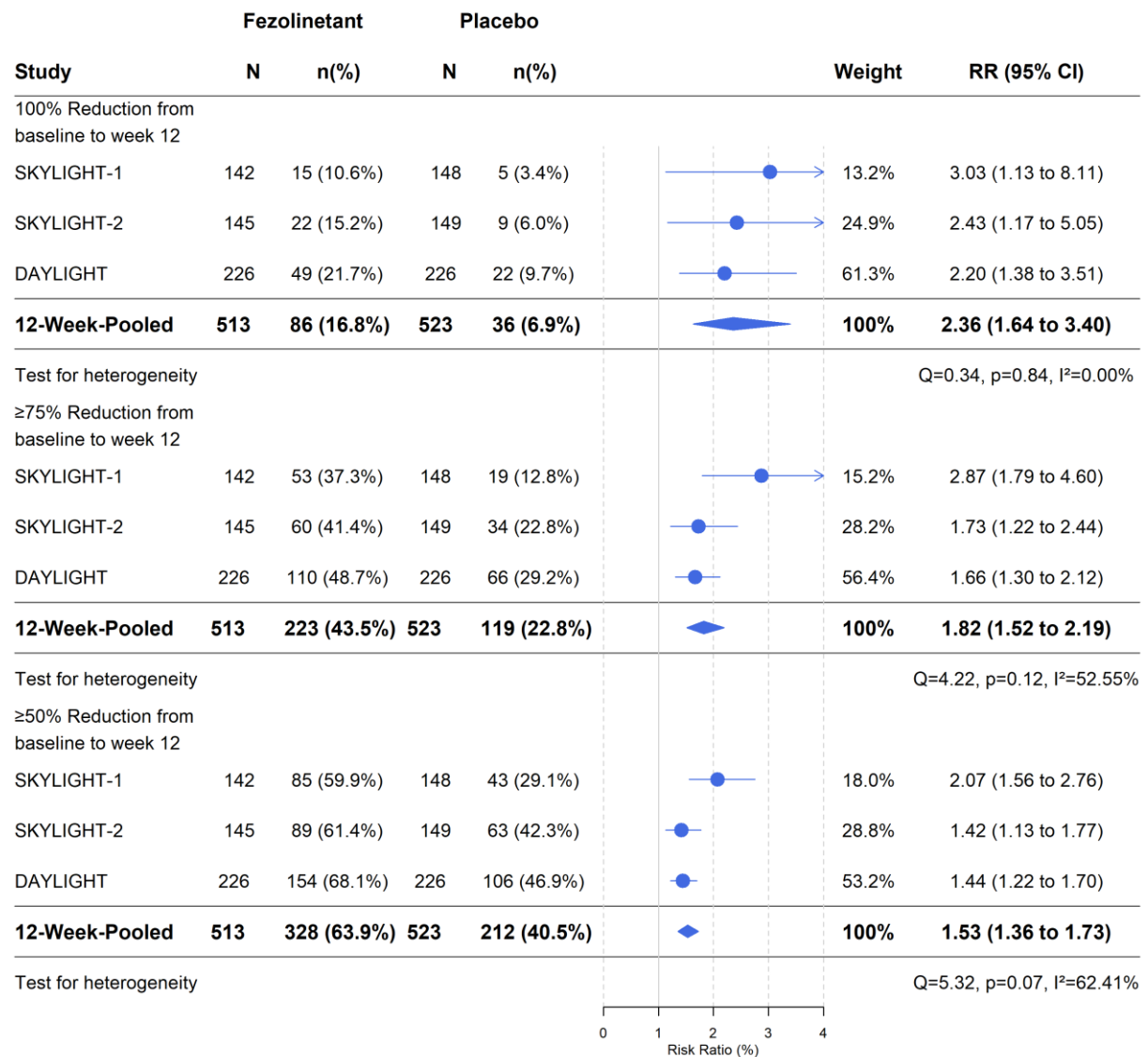


Abbildung 4-7: Forest Plot des Endpunkts VMS-Häufigkeit (Reduktion um 100 %, mindestens 75 % und mindestens 50 %) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-20: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 513)			Placebo (N = 523)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	513	10,77 (4,40)	-	523	10,96 (4,32)	-
Woche 1	494	6,93 (5,00)	-3,83 (3,97)	520	8,70 (4,65)	-2,27 (2,97)
Woche 2	494	5,55 (4,67)	-5,22 (4,18)	505	7,79 (5,15)	-3,17 (3,60)
Woche 3	488	4,87 (4,36)	-5,89 (4,08)	491	7,22 (5,19)	-3,82 (3,82)
Woche 4	483	4,66 (4,38)	-6,13 (4,26)	485	7,00 (5,26)	-4,01 (3,87)
Woche 5	473	4,40 (4,45)	-6,40 (4,11)	474	6,68 (5,40)	-4,34 (3,94)
Woche 6	468	4,24 (4,31)	-6,58 (4,31)	470	6,45 (5,33)	-4,51 (3,98)
Woche 7	466	4,32 (4,78)	-6,50 (4,51)	461	6,40 (5,24)	-4,62 (3,95)
Woche 8	463	4,12 (4,72)	-6,72 (4,54)	461	6,32 (5,58)	-4,67 (4,01)
Woche 9	457	3,79 (4,09)	-6,97 (4,58)	450	5,98 (5,87)	-4,95 (4,43)
Woche 10	454	3,70 (4,01)	-7,04 (4,58)	438	6,01 (5,71)	-4,87 (4,31)
Woche 11	453	3,63 (3,96)	-7,12 (4,54)	429	6,05 (5,69)	-4,90 (4,34)
Woche 12	447	3,64 (3,99)	-7,16 (4,56)	428	5,99 (5,68)	-4,89 (4,39)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Häufigkeit der Hitzewallungen hin.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-21: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	142	10,41 (4,03)	-	148	10,55 (3,65)	-
Woche 1	135	7,64 (4,94)	-2,77 (3,80)	147	8,65 (3,79)	-1,91 (3,12)
Woche 2	136	6,01 (4,68)	-4,40 (4,19)	144	7,75 (3,56)	-2,72 (3,84)
Woche 3	134	5,32 (4,55)	-5,06 (4,05)	138	7,47 (3,88)	-3,18 (4,27)
Woche 4	133	5,22 (4,66)	-5,13 (4,13)	139	7,20 (4,34)	-3,36 (4,36)
Woche 5	130	4,99 (4,43)	-5,40 (4,03)	133	6,99 (4,00)	-3,44 (4,09)
Woche 6	126	4,63 (4,26)	-5,76 (4,25)	132	7,04 (4,13)	-3,37 (4,19)
Woche 7	131	4,62 (4,33)	-5,78 (4,94)	129	6,96 (4,19)	-3,49 (4,03)
Woche 8	123	4,57 (4,27)	-5,84 (5,16)	128	7,03 (4,21)	-3,44 (3,78)
Woche 9	124	4,31 (4,35)	-6,09 (5,15)	125	6,45 (4,25)	-4,00 (3,92)
Woche 10	122	4,12 (4,14)	-6,23 (4,89)	117	6,69 (4,12)	-3,67 (3,77)
Woche 11	121	3,97 (4,13)	-6,43 (4,89)	120	6,80 (4,55)	-3,70 (4,09)
Woche 12	119	3,95 (3,98)	-6,50 (4,70)	117	6,89 (4,34)	-3,61 (4,37)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Häufigkeit der Hitzewallungen hin.						
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

Tabelle 4-22: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 145)			Placebo (N = 149)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	145	11,41 (5,73)	-	149	11,69 (5,21)	-
Woche 1	136	7,62 (6,77)	-3,76 (4,05)	148	9,24 (5,66)	-2,48 (3,20)
Woche 2	135	6,59 (6,15)	-4,84 (4,21)	142	8,66 (6,77)	-3,10 (3,68)
Woche 3	134	5,57 (5,46)	-5,92 (4,27)	139	8,12 (6,57)	-3,64 (3,85)
Woche 4	133	5,27 (5,46)	-6,24 (4,58)	134	8,09 (6,60)	-3,80 (3,87)
Woche 5	132	4,95 (5,92)	-6,54 (4,35)	135	7,64 (6,99)	-4,24 (4,04)
Woche 6	127	4,92 (5,53)	-6,61 (4,36)	135	7,36 (6,76)	-4,40 (4,13)
Woche 7	125	5,10 (6,78)	-6,48 (4,64)	134	7,33 (6,42)	-4,57 (4,18)
Woche 8	132	4,93 (6,65)	-6,56 (4,57)	132	7,29 (7,24)	-4,59 (4,57)
Woche 9	127	4,38 (5,08)	-7,06 (4,93)	129	6,84 (7,96)	-4,84 (5,40)
Woche 10	129	4,18 (4,95)	-7,25 (5,16)	126	7,00 (7,78)	-4,66 (5,15)
Woche 11	129	4,16 (4,85)	-7,27 (5,10)	124	6,97 (7,41)	-4,71 (5,11)
Woche 12	125	4,32 (5,05)	-7,15 (5,00)	126	6,70 (7,61)	-4,79 (5,01)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Häufigkeit der Hitzewallungen hin.						
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

Tabelle 4-23: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	226	10,58 (3,57)	-	226	10,75 (4,08)	-
Woche 1	223	6,07 (3,56)	-4,52 (4,02)	225	8,38 (4,41)	-2,37 (2,72)
Woche 2	223	4,63 (3,46)	-5,96 (4,16)	219	7,25 (4,80)	-3,50 (3,37)
Woche 3	220	4,17 (3,38)	-6,37 (3,99)	214	6,47 (4,92)	-4,35 (3,47)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 4	217	3,94 (3,35)	-6,68 (4,13)	212	6,19 (4,83)	-4,57 (3,52)
Woche 5	211	3,69 (3,24)	-6,93 (4,02)	206	5,85 (4,98)	-4,99 (3,77)
Woche 6	215	3,62 (3,43)	-7,03 (4,31)	203	5,46 (4,93)	-5,33 (3,73)
Woche 7	210	3,66 (3,43)	-6,95 (4,13)	198	5,40 (4,96)	-5,39 (3,73)
Woche 8	208	3,34 (3,27)	-7,35 (4,12)	201	5,23 (5,08)	-5,51 (3,76)
Woche 9	206	3,11 (3,15)	-7,44 (3,96)	196	5,12 (5,08)	-5,63 (4,02)
Woche 10	203	3,14 (3,19)	-7,39 (3,95)	195	4,97 (4,91)	-5,71 (4,00)
Woche 11	203	3,10 (3,16)	-7,44 (3,90)	185	4,95 (5,00)	-5,80 (3,91)
Woche 12	203	3,05 (3,17)	-7,54 (4,17)	185	4,93 (4,81)	-5,78 (3,92)
Woche 13	199	3,05 (3,25)	-7,55 (4,34)	183	4,71 (4,82)	-5,98 (3,99)
Woche 14	198	2,98 (3,18)	-7,66 (4,09)	177	4,73 (4,61)	-6,04 (4,06)
Woche 15	197	3,00 (3,29)	-7,54 (4,14)	175	4,66 (4,69)	-6,04 (3,96)
Woche 16	190	3,03 (3,29)	-7,59 (4,20)	175	4,92 (4,85)	-5,88 (4,32)
Woche 17	191	2,84 (3,10)	-7,81 (4,24)	176	4,95 (4,87)	-5,91 (4,22)
Woche 18	186	2,97 (3,20)	-7,61 (4,10)	174	4,97 (4,86)	-5,83 (4,04)
Woche 19	186	2,74 (3,19)	-7,77 (4,09)	171	4,93 (4,87)	-5,90 (4,19)
Woche 20	184	2,68 (3,15)	-7,93 (4,29)	172	4,91 (4,72)	-5,90 (4,17)
Woche 21	185	2,56 (3,19)	-8,01 (4,34)	177	4,71 (4,75)	-6,07 (4,39)
Woche 22	186	2,65 (3,41)	-7,95 (4,55)	167	4,78 (4,76)	-6,10 (4,57)
Woche 23	182	2,60 (3,29)	-8,08 (4,48)	167	4,63 (4,80)	-6,03 (4,36)
Woche 24	176	2,61 (3,14)	-8,15 (4,43)	164	4,67 (4,80)	-6,09 (4,19)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Häufigkeit der Hitzewallungen hin.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

In der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-20) mit Daten aus SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT verringerte sich die mittlere VMS-Häufigkeit durch die Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 7,16 Hitzewallungen pro Tag im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte sich die mittlere VMS-Häufigkeit über den Studienverlauf um durchschnittlich 4,89 Hitzewallungen pro Tag im Vergleich zu Baseline, die Reduktion war damit geringer als im Fezolinetant-Arm. Der deskriptive Verlauf der Veränderung im Vergleich zu Baseline ist zusätzlich in Abbildung 4-8 - Abbildung 4-11 dargestellt.

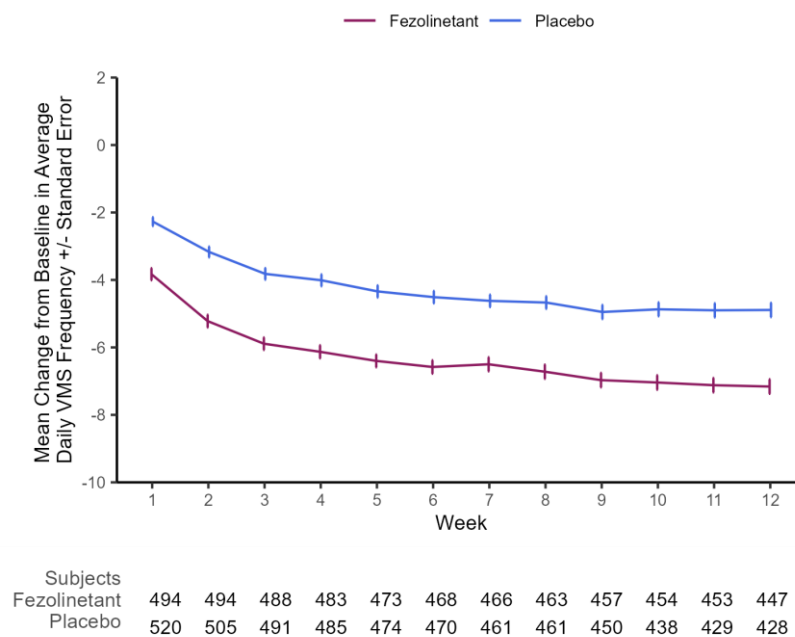


Abbildung 4-8: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Häufigkeit von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Häufigkeit der Hitzewallungen hin

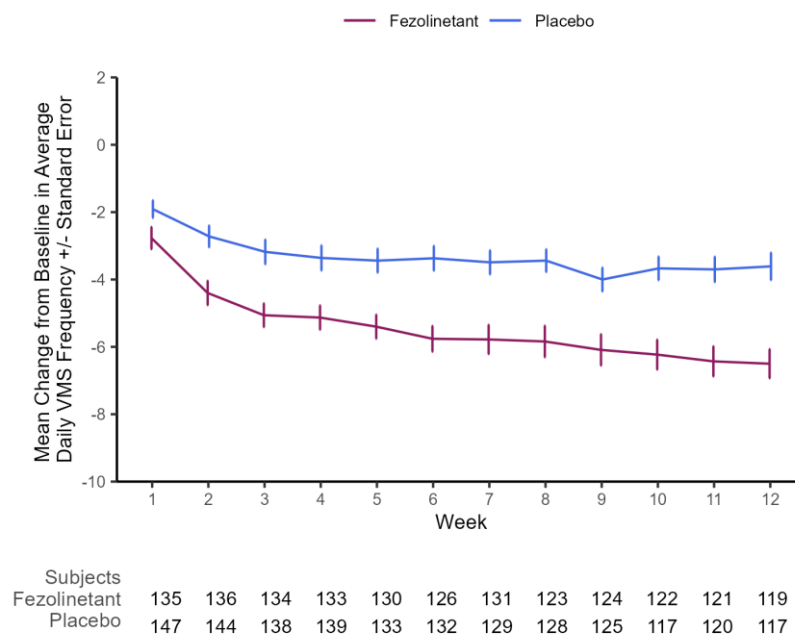


Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Häufigkeit von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Häufigkeit der Hitzewallungen hin.

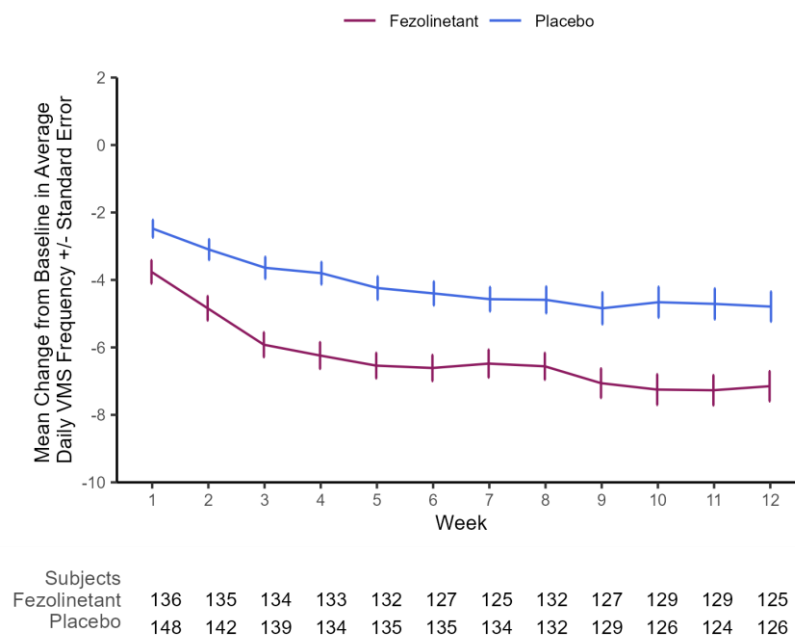


Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Häufigkeit von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Häufigkeit der Hitzewallungen hin.

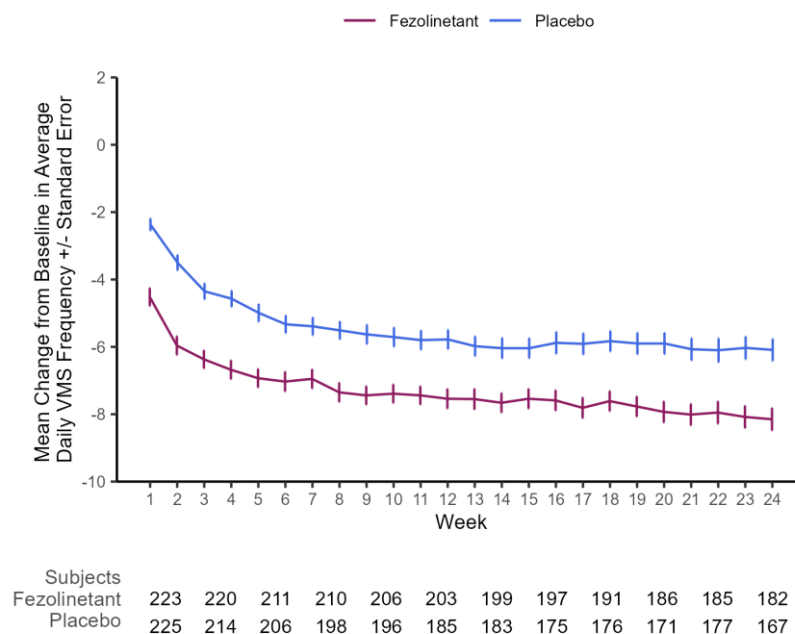


Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Häufigkeit von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Häufigkeit der Hitzewallungen hin

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

Der Endpunkt VMS-Häufigkeit wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt VMS-Schwere – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts VMS-Schwere

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	<p>VMS-Tagebuch Von den Patientinnen wurde ein elektronisches Tagebuch geführt, in welchem die Häufigkeit und Schwere der erlebten Hitzewallungen vermerkt wurden. Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 für Details.</p> <p>Definition VMS-Schwere Der Tageswert der VMS-Schwere wurde als gewichteter Durchschnitt der Anzahl der moderaten und schweren Hitzewallungen für diesen Tag ermittelt:</p> $\frac{([\text{Anzahl moderater VMS pro Tag} * 2] + [\text{Anzahl schwerer VMS pro Tag} * 3])}{\text{Gesamtanzahl moderater und schwerer VMS pro Tag}}$ <p>Traten an einem Tag keine moderaten oder schweren Hitzewallungen auf, wurde der Tageswert auf null gesetzt.</p> <p>Der Baselinewert wurde als gewichteter Durchschnitt der Anzahl der täglichen moderaten und schweren Hitzewallungen pro Tag in den zehn Tagen unmittelbar vor der Randomisierung definiert.</p> <p>Im Rahmen der Dossieranalysen wurde der wöchentliche Post-Baselinerwert als die gewichtete durchschnittliche Anzahl der täglichen moderaten und schweren Hitzewallungen in einem sieben-Tage-Zeitraum ermittelt. Ein Post-Baselinerwert für eine Woche wurde nur abgeleitet, wenn Tagebuchdaten für mindestens vier Tage in dieser Woche vorlagen, andernfalls wurde der Wert für diese Woche auf fehlend gesetzt. Bei der Veränderung gegenüber der Baseline deutet ein negativer Wert (Rückgang im Vergleich zu Baseline) auf eine Verringerung der VMS-Schwere hin.</p> <p>Analysen Responderanalyse</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\leq 0,45$ Punkte, entsprechend 15 % der maximalen VMS-Schwere von drei Punkten (Skala von 0-3), die sich aus der o.g. Berechnungsformel ergibt) des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p>
SKYLIGHT-1	Ergebnisse des Endpunkts VMS-Schwere werden zu Woche 12 dargestellt. Patientinnen führten das VMS-Tagebuch, solange sie eine Medikation erhielten.
SKYLIGHT-2	Ergebnisse des Endpunkts VMS-Schwere werden zu Woche 12 dargestellt. Patientinnen führten das VMS-Tagebuch, solange sie eine Medikation erhielten.
DAYLIGHT	Ergebnisse des Endpunkts VMS-Schwere werden zu Woche 12 und 24 dargestellt. Patientinnen führten das VMS-Tagebuch auch nach Absetzen der Studienmedikation weiter.
Meta-Analyse	<p>Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte ($\log(\text{RR})$, $\log(\text{OR})$ und RD) und Varianzen berechnet.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
Abkürzungen: OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMS: Vasomotorische Symptome	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt VMS-Schwere in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt VMS-Schwere basiert auf den Auswertungen der Hitzewallungen, die von den Patientinnen selbst in einem validierten elektronischen Tagebuch mindestens zweimal täglich festgehalten wurden. Für die Eintragungen und das Ausmaß der Hitzewallungen lag den Patientinnen ein klar definierter Leitfaden vor. Es ist folglich nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der Hitzewallungen falsch interpretierten, oder systematisch falsch im Tagebuch notierten. Aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunkts ist keine Verzerrung zu erwarten.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt VMS-Schwere für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-26: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts VMS-Schwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	513	217 (42,3 %)	523	124 (23,7 %)	1,74 [1,45 – 2,09]	2,41 [1,84 – 3,16]	0,19 [0,13 – 0,24]	< 0,001
SKYLIGHT-1	142	50 (35,2 %)	148	25 (16,9 %)	2,05 [1,35 – 3,10]	2,89 [1,64 – 5,09]	0,19 [0,09 – 0,29]	0,001
SKYLIGHT-2	145	61 (42,1 %)	149	38 (25,5 %)	1,63 [1,17 – 2,28]	2,13 [1,30 – 3,50]	0,17 [0,06 – 0,27]	0,004
DAYLIGHT	226	106 (46,9 %)	226	61 (27,0 %)	1,70 [1,32 – 2,19]	2,38 [1,60 – 3,54]	0,20 [0,11 – 0,28]	< 0,001
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	226	101 (44,7 %)	226	51 (22,6 %)	1,97 [1,49 – 2,61]	2,79 [1,85 – 4,21]	0,22 [0,14 – 0,30]	< 0,001
<p>Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem RR</p> <p>RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>								

In der Meta-Analyse 12W reduzierte sich bei 217/ 513 Patientinnen (42,3 %) im Fezolinetant-Arm die VMS-Schwere um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm trat eine Reduktion der VMS-Schwere um mindestens 15 % bei 124/ 523 Patientinnen (23,7 %) auf. Zwischen den beiden

Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,74 [95 %-KI: 1,45 – 2,09], p-Wert: < 0,001) vor. Die Ergebnisse zur Reduktion der VMS-Schwere um mindestens 15 % aus der DAYLIGHT-Studie nach 24 Wochen bestätigen den anhaltenden und konsistent positiven Effekt der Verbesserung durch Fezolinetant (RR: 1,97 [95 %-KI: 1,49 – 2,61], p-Wert: < 0,001).

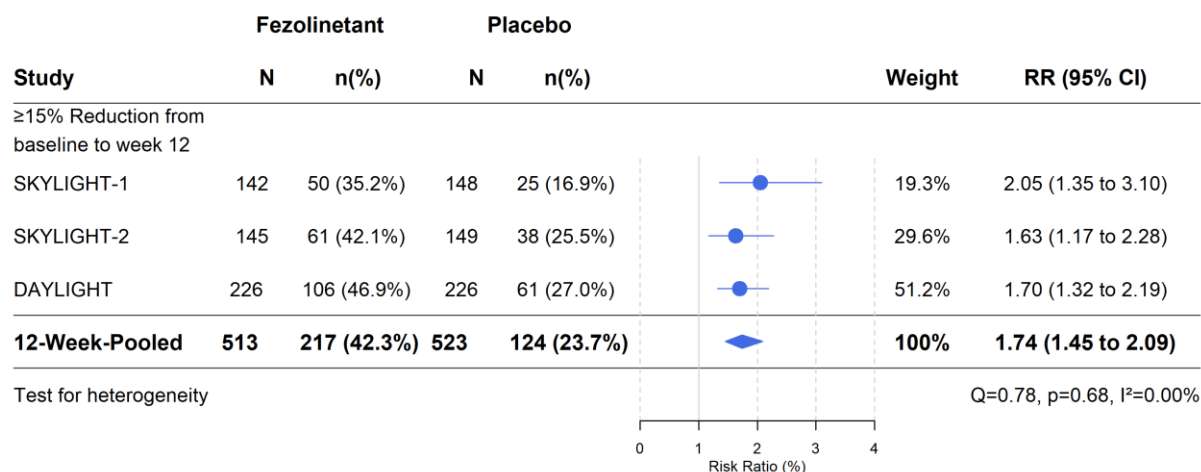


Abbildung 4-12: Forest Plot des Endpunkts VMS-Schwere nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-27: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Schwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 513)			Placebo (N = 523)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	513	2,42 (0,35)	-	523	2,42 (0,34)	-
Woche 1	494	2,20 (0,49)	-0,22 (0,40)	520	2,31 (0,42)	-0,11 (0,30)
Woche 2	494	2,06 (0,67)	-0,36 (0,63)	505	2,26 (0,50)	-0,17 (0,42)
Woche 3	488	1,96 (0,74)	-0,45 (0,70)	491	2,19 (0,58)	-0,24 (0,52)
Woche 4	483	1,87 (0,81)	-0,55 (0,77)	485	2,17 (0,60)	-0,25 (0,54)
Woche 5	473	1,84 (0,81)	-0,58 (0,76)	474	2,12 (0,62)	-0,30 (0,56)
Woche 6	468	1,76 (0,88)	-0,65 (0,83)	470	2,08 (0,69)	-0,34 (0,65)
Woche 7	466	1,74 (0,90)	-0,68 (0,85)	461	2,05 (0,71)	-0,37 (0,67)
Woche 8	463	1,69 (0,93)	-0,73 (0,87)	461	2,03 (0,73)	-0,39 (0,69)
Woche 9	457	1,64 (0,95)	-0,78 (0,90)	450	1,97 (0,77)	-0,45 (0,76)
Woche 10	454	1,64 (0,95)	-0,78 (0,91)	438	1,98 (0,81)	-0,45 (0,79)

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

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 513)			Placebo (N = 523)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 11	453	1,60 (0,98)	-0,81 (0,95)	429	1,95 (0,82)	-0,46 (0,81)
Woche 12	447	1,61 (0,98)	-0,81 (0,93)	428	1,96 (0,80)	-0,46 (0,79)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Hitzewallungen hin.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-28: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Schwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	142	2,41 (0,36)	-	148	2,44 (0,35)	-
Woche 1	135	2,27 (0,44)	-0,14 (0,33)	147	2,35 (0,43)	-0,09 (0,27)
Woche 2	136	2,15 (0,58)	-0,27 (0,55)	144	2,31 (0,47)	-0,13 (0,36)
Woche 3	134	2,05 (0,68)	-0,35 (0,63)	138	2,24 (0,54)	-0,21 (0,46)
Woche 4	133	1,99 (0,75)	-0,42 (0,72)	139	2,18 (0,59)	-0,25 (0,52)
Woche 5	130	1,98 (0,73)	-0,42 (0,70)	133	2,19 (0,56)	-0,24 (0,50)
Woche 6	126	1,84 (0,83)	-0,55 (0,83)	132	2,19 (0,54)	-0,24 (0,47)
Woche 7	131	1,86 (0,82)	-0,55 (0,80)	129	2,22 (0,52)	-0,21 (0,47)
Woche 8	123	1,84 (0,88)	-0,57 (0,87)	128	2,21 (0,51)	-0,22 (0,44)
Woche 9	124	1,77 (0,92)	-0,64 (0,89)	125	2,07 (0,70)	-0,34 (0,67)
Woche 10	122	1,75 (0,90)	-0,65 (0,88)	117	2,13 (0,70)	-0,29 (0,67)
Woche 11	121	1,67 (0,96)	-0,73 (0,96)	120	2,06 (0,77)	-0,36 (0,77)
Woche 12	119	1,76 (0,93)	-0,66 (0,90)	117	2,10 (0,67)	-0,33 (0,65)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Hitzewallungen hin.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-29: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Schwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 145)			Placebo (N = 149)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	145	2,41 (0,34)	-	149	2,42 (0,32)	-
Woche 1	136	2,17 (0,53)	-0,24 (0,39)	148	2,30 (0,41)	-0,12 (0,29)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 145)			Placebo (N = 149)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 2	135	2,10 (0,63)	-0,31 (0,50)	142	2,26 (0,50)	-0,16 (0,42)
Woche 3	134	1,94 (0,77)	-0,46 (0,66)	139	2,17 (0,61)	-0,26 (0,55)
Woche 4	133	1,81 (0,85)	-0,60 (0,73)	134	2,20 (0,56)	-0,22 (0,48)
Woche 5	132	1,79 (0,83)	-0,61 (0,71)	135	2,12 (0,61)	-0,29 (0,56)
Woche 6	127	1,79 (0,88)	-0,61 (0,75)	135	2,11 (0,69)	-0,31 (0,65)
Woche 7	125	1,72 (0,91)	-0,68 (0,79)	134	2,06 (0,73)	-0,37 (0,71)
Woche 8	132	1,72 (0,92)	-0,69 (0,80)	132	2,03 (0,76)	-0,39 (0,72)
Woche 9	127	1,64 (0,94)	-0,75 (0,84)	129	2,02 (0,74)	-0,40 (0,72)
Woche 10	129	1,60 (0,98)	-0,80 (0,88)	126	2,03 (0,78)	-0,39 (0,76)
Woche 11	129	1,61 (0,98)	-0,79 (0,90)	124	2,01 (0,79)	-0,41 (0,78)
Woche 12	125	1,62 (0,96)	-0,77 (0,87)	126	1,98 (0,80)	-0,43 (0,78)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Hitzewallungen hin.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-30: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt VMS-Schwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	226	2,43 (0,36)	-	226	2,41 (0,34)	-
Woche 1	223	2,17 (0,49)	-0,26 (0,45)	225	2,29 (0,42)	-0,12 (0,32)
Woche 2	223	1,98 (0,75)	-0,45 (0,73)	219	2,22 (0,52)	-0,20 (0,46)
Woche 3	220	1,91 (0,76)	-0,51 (0,75)	214	2,17 (0,58)	-0,25 (0,53)
Woche 4	217	1,82 (0,82)	-0,61 (0,81)	212	2,14 (0,63)	-0,28 (0,58)
Woche 5	211	1,77 (0,84)	-0,65 (0,82)	206	2,08 (0,66)	-0,34 (0,61)
Woche 6	215	1,70 (0,90)	-0,73 (0,88)	203	1,99 (0,77)	-0,43 (0,75)
Woche 7	210	1,67 (0,94)	-0,76 (0,91)	198	1,93 (0,81)	-0,48 (0,75)
Woche 8	208	1,59 (0,96)	-0,85 (0,92)	201	1,91 (0,81)	-0,50 (0,78)
Woche 9	206	1,56 (0,97)	-0,87 (0,93)	196	1,87 (0,84)	-0,55 (0,83)
Woche 10	203	1,59 (0,97)	-0,84 (0,95)	195	1,85 (0,89)	-0,58 (0,87)
Woche 11	203	1,54 (0,99)	-0,88 (0,97)	185	1,85 (0,88)	-0,57 (0,85)
Woche 12	203	1,51 (1,01)	-0,91 (0,98)	185	1,85 (0,88)	-0,57 (0,87)
Woche 13	199	1,49 (1,00)	-0,93 (0,98)	183	1,77 (0,96)	-0,64 (0,94)
Woche 14	198	1,45 (1,03)	-0,98 (1,01)	177	1,83 (0,93)	-0,59 (0,93)
Woche 15	197	1,45 (1,01)	-0,97 (1,00)	175	1,82 (0,93)	-0,60 (0,90)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 16	190	1,46 (1,05)	-0,96 (1,02)	175	1,81 (0,95)	-0,61 (0,94)
Woche 17	191	1,44 (1,05)	-0,98 (1,01)	176	1,76 (0,98)	-0,65 (0,97)
Woche 18	186	1,49 (1,02)	-0,93 (1,00)	174	1,79 (0,97)	-0,63 (0,97)
Woche 19	186	1,42 (1,07)	-1,00 (1,04)	171	1,79 (0,96)	-0,63 (0,96)
Woche 20	184	1,41 (1,06)	-1,01 (1,04)	172	1,81 (0,95)	-0,61 (0,93)
Woche 21	185	1,34 (1,05)	-1,08 (1,04)	177	1,79 (0,93)	-0,63 (0,92)
Woche 22	186	1,31 (1,08)	-1,11 (1,06)	167	1,79 (0,97)	-0,62 (0,93)
Woche 23	182	1,34 (1,07)	-1,09 (1,05)	167	1,76 (0,98)	-0,65 (0,97)
Woche 24	176	1,37 (1,06)	-1,05 (1,05)	164	1,83 (0,95)	-0,58 (0,93)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Hitzewallungen hin.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

In der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-27) mit Daten aus SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT verringerte sich die mittlere VMS-Schwere durch die Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 0,81 Punkte im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte sich die mittlere VMS-Schwere um durchschnittlich 0,46 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Reduktion im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm. Der deskriptive Verlauf der Veränderung im Vergleich zu Baseline ist zusätzlich in Abbildung 4-13 - Abbildung 4-16 dargestellt.

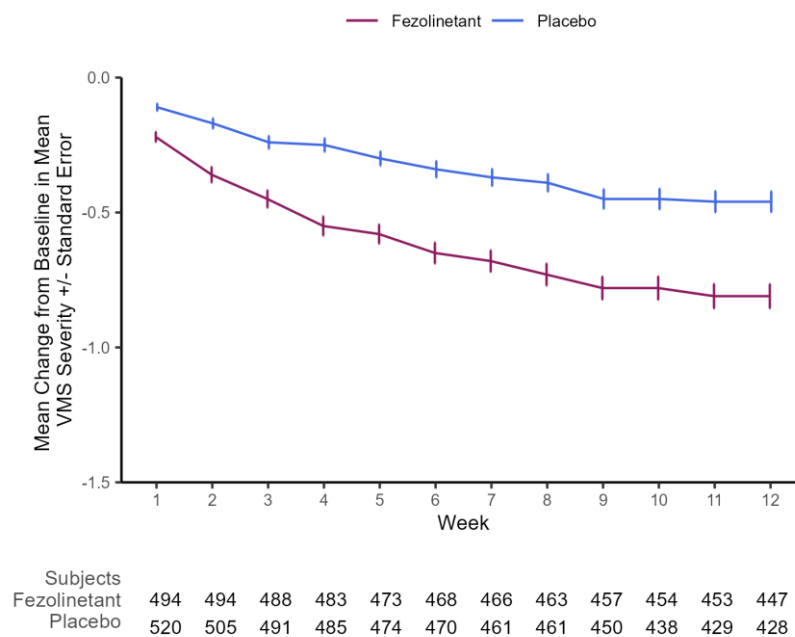


Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Schwere von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Hitzewallungen hin.

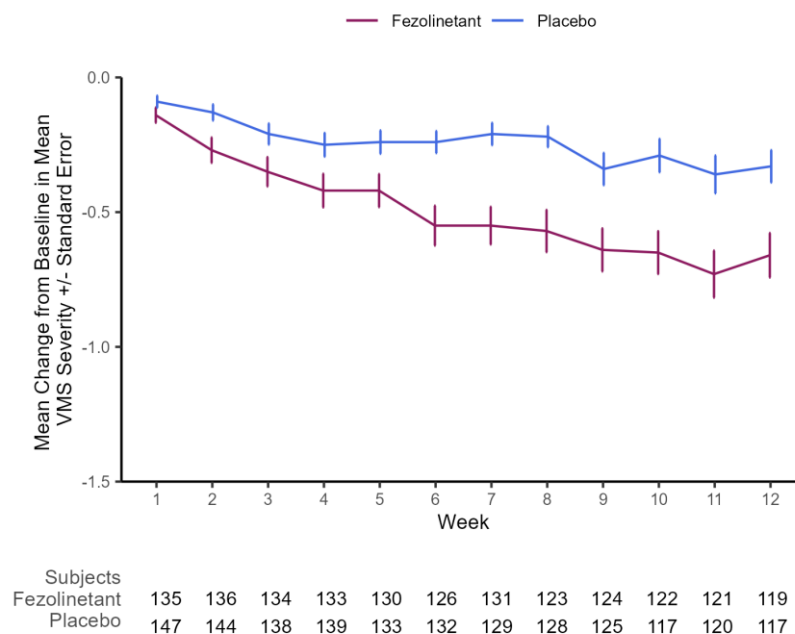


Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Schwere von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Hitzewallungen hin.

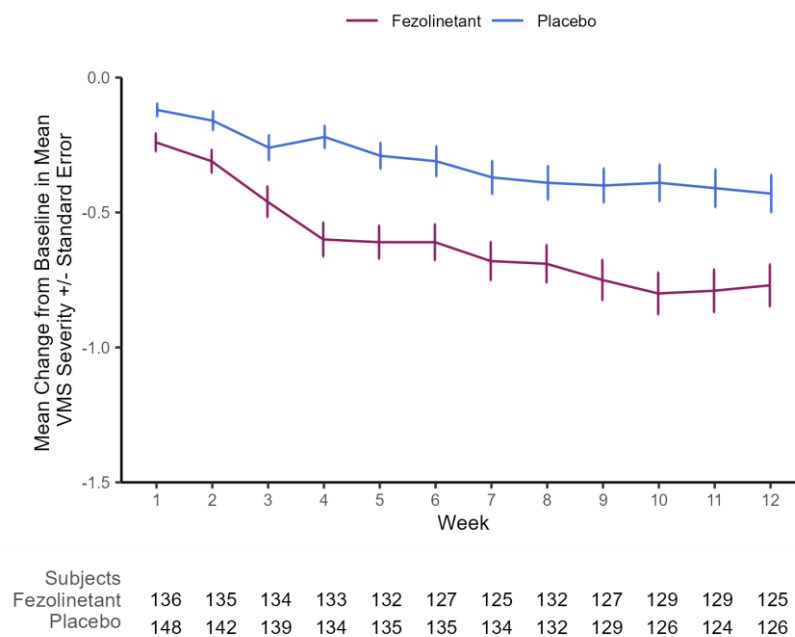


Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Schwere von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Hitzewallungen hin.

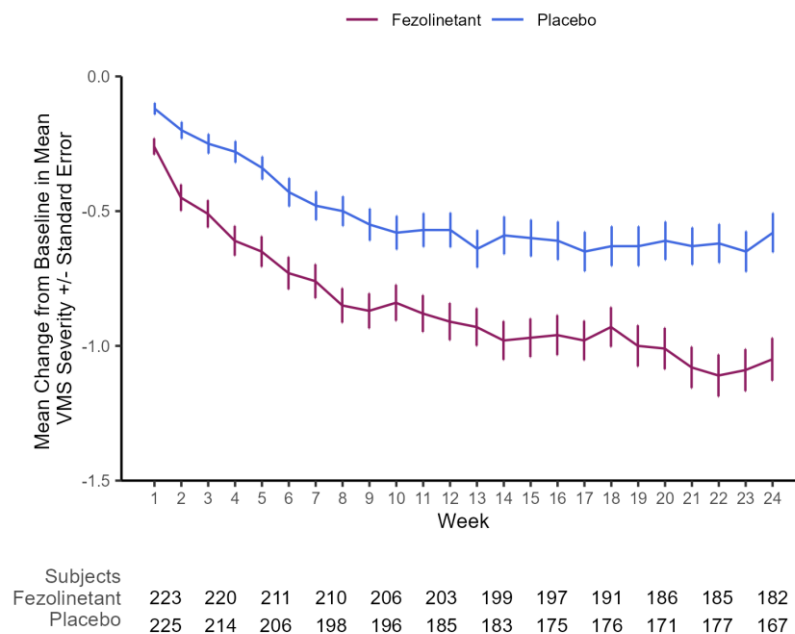


Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung des Endpunkts VMS-Schwere von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Hitzewallungen hin.

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

Der Endpunkt VMS-Schwere wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	<p>Definition</p> <p>Der Fragebogen PGI-C ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der Veränderung des Gesundheitszustands (Hurst & Bolton, 2004). Bei dem Endpunkt Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) wurden die Veränderungen von Hitzewallungen und Nachtschweiß gegenüber Behandlungsbeginn von den Patientinnen selbst bewertet. Die Bewertungen der Patientinnen wurden auf einer Skala von eins bis sieben vorgenommen:</p> <p>1 = viel besser 2 = moderat besser 3 = etwas besser 4 = keine Veränderung 5 = etwas schlechter 6 = moderat schlechter 7 = viel schlechter</p> <p>Analysen</p> <p>Responderanalyse</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung gegenüber dem Beginn der Behandlung angegeben. Ein Ansprechen lag bei Patientinnen mit einer Bewertung in den Kategorien „viel besser“ und „moderat besser“ vor. Kein Ansprechen lag für die Kategorien „etwas besser“, „keine Veränderung“, „etwas schlechter“, „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ vor. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren spezifiziert. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p>
SKYLIGHT-1	Ergebnisse des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) werden zu Woche 12 dargestellt.
SKYLIGHT-2	Ergebnisse des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) werden zu Woche 12 dargestellt
DAYLIGHT	Ergebnisse des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) werden zu Woche 12 und 24 dargestellt
Meta-Analyse	<p>Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(RR), log(OR) und RD) und Varianzen berechnet.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
Abkürzungen: OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMS: Vasomotorische Symptome	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt Patient Global Impression of Change in VMS wurde mit Hilfe des validierten Fragebogens PGI-C VMS ermittelt. Es liegen keine Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (unter Vasomotor Symptoms Diary Compliance bzw. Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-33: Responderanalyse (Response-Kriterium: Verbesserung kategorisiert als „viel besser“ oder „moderat besser“) des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung um Kategorie „viel besser“ oder „moderat besser“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	468	338 (72,2 %)	445	207 (46,5 %)	1,53 (1,36 – 1,71)	2,98 (2,26 – 3,93)	0,25 (0,19 – 0,31)	< 0,001
SKYLIGHT-1	128	89 (69,5 %)	126	50 (39,7 %)	1,76 [1,38 – 2,25]	3,47 [2,06 – 5,82]	0,30 [0,18 – 0,42]	< 0,001
SKYLIGHT-2	128	94 (73,4 %)	130	57 (43,8 %)	1,66 [1,34 – 2,06]	3,60 [2,11 – 6,13]	0,29 [0,18 – 0,40]	< 0,001
DAYLIGHT	212	155 (73,1 %)	189	100 (52,9 %)	1,37 [1,17 – 1,61]	2,40 [1,58 – 3,65]	0,20 [0,11 – 0,29]	< 0,001
Verbesserung um Kategorie „viel besser“ oder „moderat besser“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	197	155 (78,7 %)	178	93 (52,2 %)	1,50 [1,28 – 1,76]	3,37 [2,14 – 5,28]	0,26 [0,17 – 0,36]	< 0,001
<p>Patientinnen werden als Responder eingestuft, wenn sie mit „viel besser“ oder „moderat besser“ antworteten und als Non-Responder, wenn sie mit „etwas besser“, „keine Veränderung“, „etwas schlechter“, „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ antworteten.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem RR</p> <p>RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren.</p> <p>OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren.</p> <p>RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren.</p> <p>Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>								

In der Meta-Analyse 12W verbesserte sich bei 338/ 468 Patientinnen (72,2 %) im Fezolinetant-Arm der PGI-C VMS-Wert auf eine der Kategorien „viel besser“ oder „moderat besser“, was oberhalb der definierten Responseschwelle liegt. Im Placebo-Arm trat eine Verbesserung des PGI-C VMS-Werts auf eine der Kategorien „viel besser“ oder „moderat besser“ bei 207/ 445 Patientinnen (46,5 %) auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,53 [95 %-KI: 1,36 – 1,71], p-Wert: < 0,001) vor. Die Ergebnisse zur Verbesserung der PGI-C VMS-Werte auf eine der Kategorien „viel besser“ oder „moderat besser“ aus der DAYLIGHT-Studie nach 24 Wochen bestätigen den anhaltenden und konsistent positiven Effekt der Verbesserung durch Fezolinetant (RR: 1,50 [95 %-KI: 1,28 – 1,76], p-Wert: < 0,001).

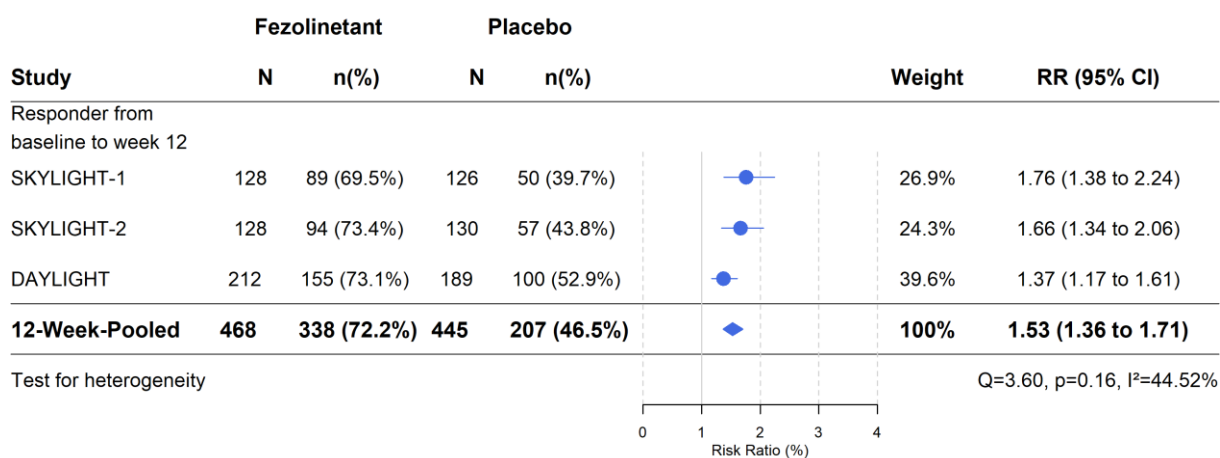


Abbildung 4-17: Forest Plot des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Die Ergebnisse des PGI-C VMS wurden anhand einer Ordinalskala erhoben. Daher können keine Mittelwerte dargestellt werden. Anhand der Daten, die zu Woche vier und Woche zwölf erhoben wurden, lässt sich dennoch ein tabellarischer Verlauf abbilden. Die Darstellung erfolgt im Anhang 4-G jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien.

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

Der Endpunkt Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Morbidität – Schlafstörungen

4.3.1.3.2.1 Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	<p>Definition</p> <p>Der Endpunkt Schlafstörungen wurden mit Hilfe des Fragebogens PROMIS SD SF 8b (Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b) erhoben. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst elektronisch ausgefüllt.</p> <p>Der PROMIS SD SF 8b (Buysse et al., 2010; Schultz et al., 2023; Yu et al., 2011) erfasst selbstberichtete Schlafprobleme und Schlafstörungen in den letzten sieben Tagen. Der Fragebogen erhebt Wahrnehmungen von unruhigem Schlaf, Zufriedenheit mit dem Schlaf, erholsamem Schlaf, Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen, Dauer des Schlafs und die Schlafqualität. Objektive Maße des Schlafs, wie z.B. die Gesamtschlafdauer, die Einschlafdauer und Wachphasen während der Nacht werden nicht erhoben. Die Skala für die Antworten auf jede der acht Fragen reicht von eins bis fünf. Der Gesamtwert liegt somit zwischen 8 - 40, wobei die Punktzahl 40 mit der stärksten Störung des Schlafs gleichzusetzen ist. Bei einer Veränderung der Gesamtwerte gegenüber dem Baselinewert deutet ein negativer Wert (Rückgang gegenüber dem Baselinewert) ein besseres Ergebnis an, d. h. eine Verringerung der Schlafprobleme und Schlafstörungen.</p> <p>Analysen</p> <p>Responderanalyse</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\geq 4,8$ Punkte) der Schlafstörungen gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p>
SKYLIGHT-1	Ergebnisse des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) werden zu Woche 12 dargestellt.
SKYLIGHT-2	Ergebnisse des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) werden zu Woche 12

Studie	Operationalisierung
	dargestellt.
DAYLIGHT	Ergebnisse des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) werden zu Woche 12 und 24 dargestellt.
Meta-Analyse	Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(RR), log(OR) und RD) und Varianzen berechnet. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.
Abkürzungen: OR: Odds Ratio; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt Schlafstörungen wurde mit Hilfe des validierten Fragebogens PROMIS SD SF 8b ermittelt. Aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunkts ist keine Verzerrung zu erwarten.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-36: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	511	252 (49,3 %)	521	198 (38,0 %)	1,28 [1,12 – 1,46]	1,64 [1,26 – 2,14]	0,11 (0,05 – 0,17)	< 0,001
SKYLIGHT-1	142	63 (44,4 %)	148	54 (36,5 %)	1,20 [0,93 – 1,55]	1,31 [0,79 – 2,16]	0,06 [-0,05 – 0,17]	0,173
SKYLIGHT-2	145	69 (47,6 %)	148	55 (37,2 %)	1,28 [0,98 – 1,68]	1,92 [1,15 – 3,20]	0,13 [0,03 – 0,24]	0,073
DAYLIGHT	224	120 (53,6 %)	225	89 (39,6 %)	1,33 [1,10 – 1,60]	1,73 [1,17 – 2,55]	0,13 [0,04 – 0,21]	0,004
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	122 (54,5 %)	225	89 (39,6 %)	1,33 [1,09 – 1,63]	1,79 [1,22 – 2,62]	0,14 [0,05 – 0,23]	0,004
Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.								
a: p-Wert basiert auf dem RR								
RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.								

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
<p>OR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>								

In der Meta-Analyse 12W verbesserte sich bei 252/ 511 Patientinnen (49,3 %) im Fezolinetant-Arm der PROMIS SD SF 8b-Wert um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm trat eine Verbesserung des PROMIS SD SF 8b-Werts um mindestens 15 % bei 198/ 521 Patientinnen (38,0 %) auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,28 [95 %-KI: 1,12 – 1,46], p-Wert: < 0,001) vor. Die Ergebnisse zur Verbesserung des PROMIS SD SF 8b-Werts um mindestens 15 % aus der DAYLIGHT-Studie nach 24 Wochen bestätigen den anhaltenden und konsistent positiven Effekt der Verbesserung von Schlafstörungen durch Fezolinetant (RR: 1,33 [95 %-KI: 1,09 – 1,63], p-Wert: 0,004).

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

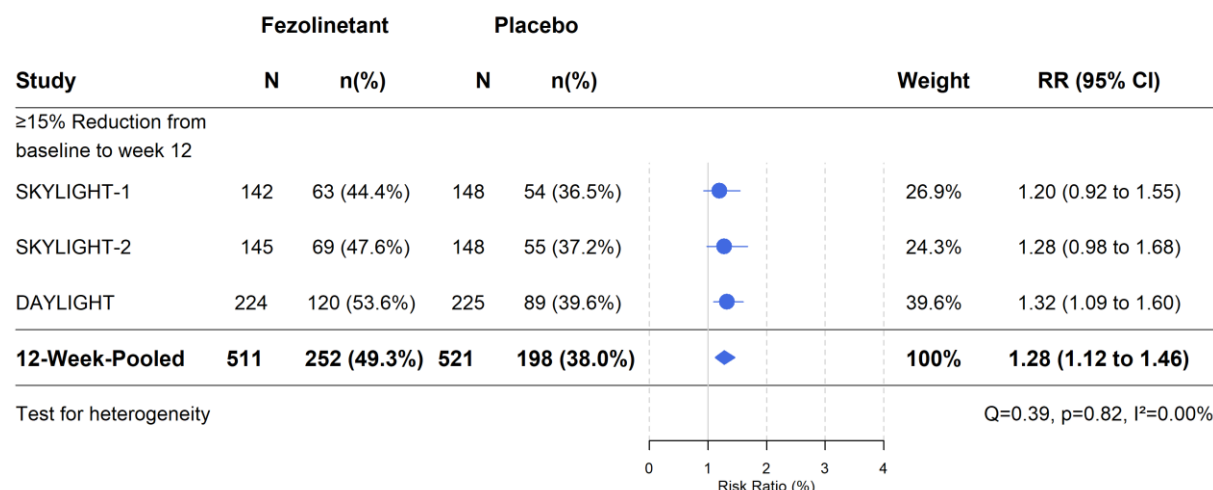


Abbildung 4-18: Forest Plot des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-37: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 513)			Placebo (N = 523)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	511	27,38 (6,53)	-	521	27,13 (6,59)	-
Woche 4	483	21,78 (6,93)	-5,64 (7,52)	475	24,02 (7,27)	-3,05 (6,77)
Woche 12	468	21,66 (6,75)	-5,65 (7,41)	445	23,05 (7,50)	-3,98 (7,52)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafstörungen hin.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-38: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	142	27,07 (6,95)	-	148	26,27 (6,44)	-
Woche 4	129	22,90 (6,81)	-4,10 (8,12)	134	24,22 (6,94)	-2,10 (6,38)
Woche 12	128	22,37 (6,95)	-4,63 (7,53)	126	23,23 (7,58)	-3,11 (7,27)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafstörungen hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-39: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 145)			Placebo (N = 149)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	145	26,29 (6,67)	-	148	27,30 (7,22)	-
Woche 4	137	20,91 (6,56)	-5,39 (7,55)	135	24,29 (7,69)	-2,95 (7,50)
Woche 12	128	21,06 (5,63)	-5,00 (6,82)	130	23,56 (7,25)	-3,78 (7,34)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafstörungen hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-40: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	224	28,29 (6,15)	-	225	27,58 (6,26)	-
Woche 4	217	21,66 (7,22)	-6,71 (7,12)	206	23,72 (7,20)	-3,73 (6,52)
Woche 12	212	21,59 (7,24)	-6,66 (7,67)	189	22,58 (7,61)	-4,70 (7,79)
Woche 16	199	21,36 (7,40)	-7,02 (7,44)	172	22,81 (7,37)	-4,65 (6,66)
Woche 24	197	20,91 (7,32)	-7,34 (7,72)	178	22,52 (7,76)	-4,65 (8,15)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafstörungen hin.

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

In der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-37) mit Daten aus SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT verringerten sich der mittlere PROMIS SD SF 8b-Wert durch Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 5,65 Punkte auf der Skala des PROMIS SD SF 8b im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte sich die mittlere Punktzahl auf der Skala des PROMIS SD SF 8b um durchschnittlich 3,98 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Reduktion im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm. Der deskriptive Verlauf der Veränderung im Vergleich zu Baseline ist zusätzlich in Abbildung 4-19 - Abbildung 4-22 dargestellt.

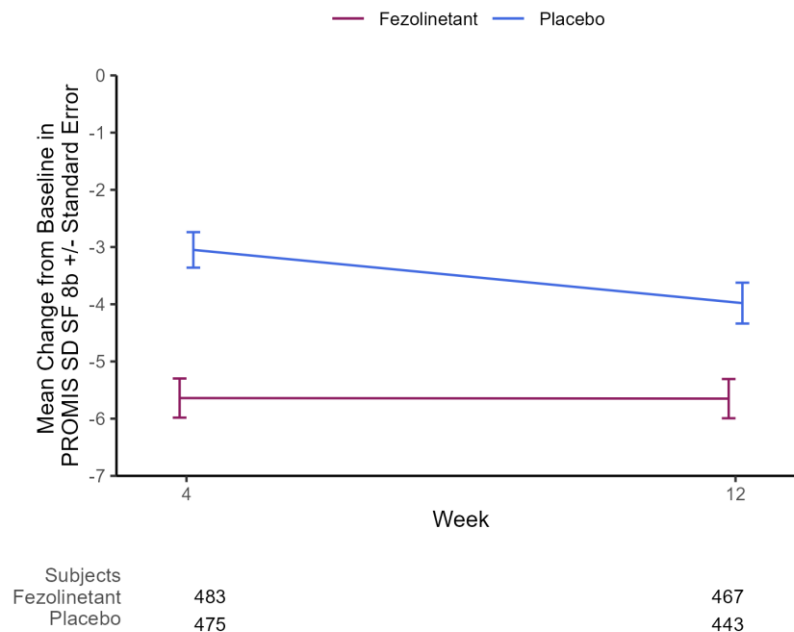


Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafstörungen hin.

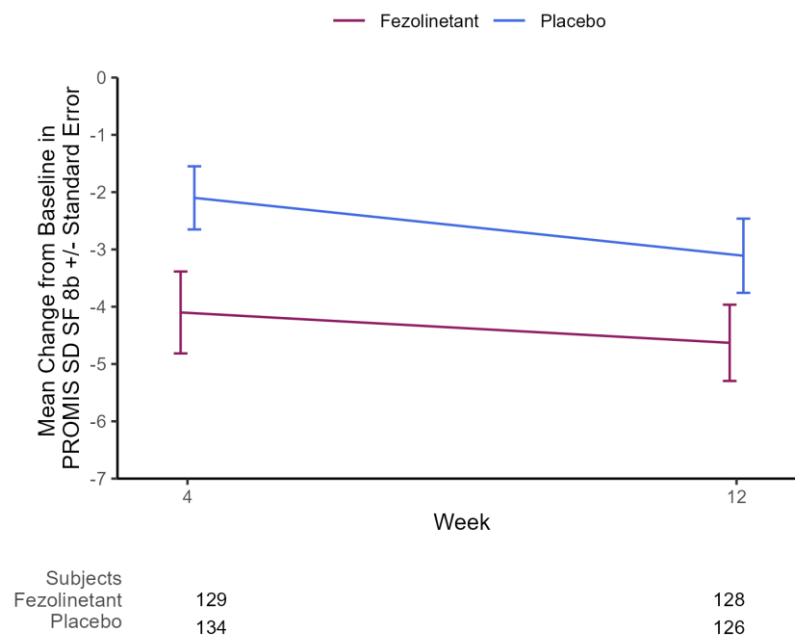


Abbildung 4-20: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafstörungen hin.

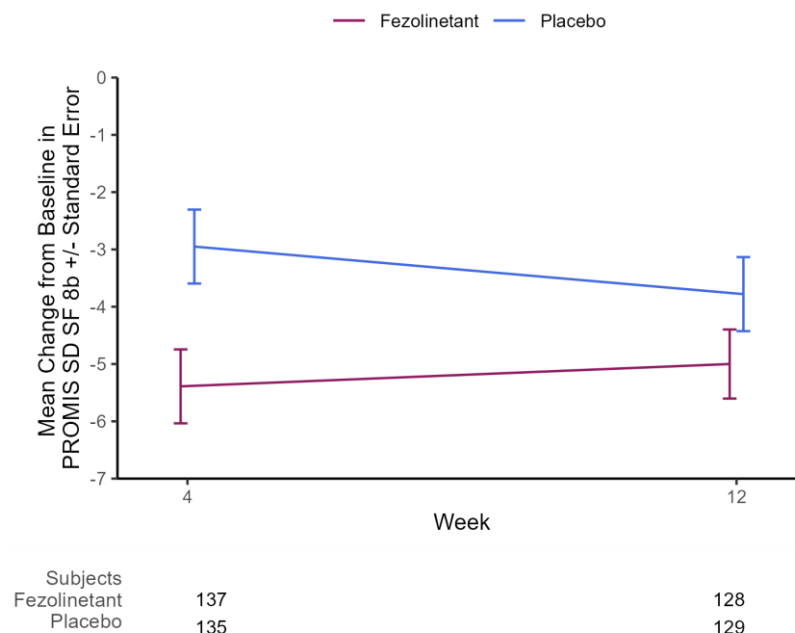


Abbildung 4-21: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafstörungen hin.

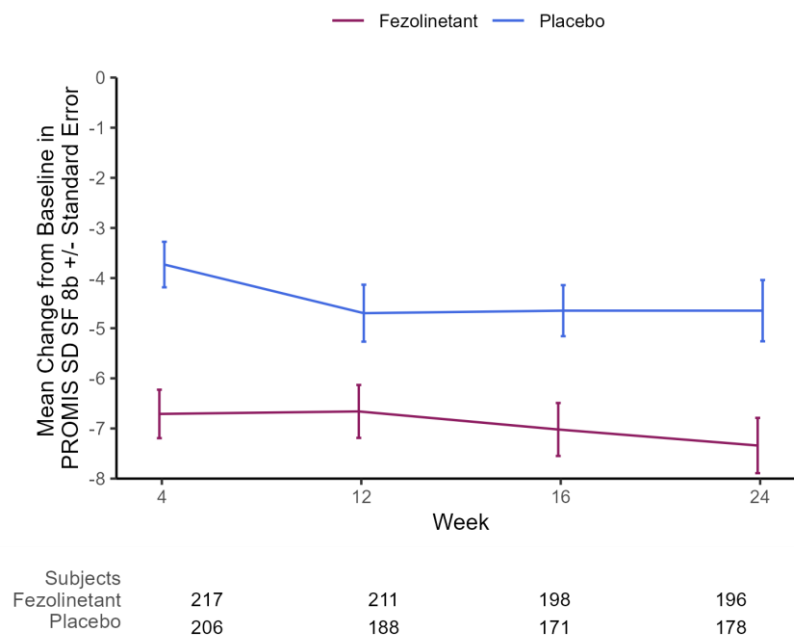


Abbildung 4-22: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafstörungen hin.

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

Der Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.2 Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2)	<p>Definition</p> <p>Der Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen wurde mit Hilfe des Fragebogens PROMIS SRI SF 8a (Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Related Impairment Short Form 8a) erhoben. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst elektronisch ausgefüllt.</p> <p>Mit dem Fragebogen PROMIS SRI SF 8a werden die von den Patientinnen selbst wahrgenommenen funktionellen Beeinträchtigungen während des Wachzustandes, die mit Schlafproblemen oder Schlafstörungen einhergehen, dokumentiert. Die Skala für die Antworten auf jede der acht Fragen reicht von eins bis fünf. Der Gesamtwert liegt somit zwischen 8 - 40, wobei die Punktzahl 40 mit den stärksten Beeinträchtigungen gleichzusetzen ist. Bei einer Veränderung der Gesamtwerte gegenüber dem Baselinewert bedeutet ein negativer Wert (Rückgang gegenüber dem Baselinewert) ein besseres Ergebnis, d. h. eine Verringerung der Beeinträchtigung.</p> <p>Analysen</p> <p>Responderanalyse</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\geq 4,8$ Punkte) der schlafbezogenen Beeinträchtigungen gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p>
SKYLIGHT-1	Ergebnisse des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) werden zu Woche 12 dargestellt.
SKYLIGHT-2	Ergebnisse des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) werden zu Woche 12 dargestellt.
Meta-Analyse	<p>Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(RR), log(OR) und RD) und Varianzen berechnet.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
Abkürzungen: OR: Odds Ratio; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Related Impairment Short Form 8a; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen wurde mit Hilfe des validierten Fragebogens PROMIS SRI SF 8a ermittelt. Aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunkts ist keine Verzerrung zu erwarten.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Wie bei den übrigen Endpunkten wurde eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, vorgenommen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-43: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	287	123 (42,9 %)	296	93 (31,4 %)	1,24 [1,02 – 1,51]	1,87 [1,27 – 2,74]	0,11 [0,04 – 0,18]	0,031
SKYLIGHT-1	142	68 (47,9 %)	148	39 (26,4 %)	1,82 [1,32 – 2,50]	2,60 [1,52 – 4,43]	0,18 [0,08 – 0,29]	< 0,001
SKYLIGHT-2	145	55 (37,9 %)	148	54 (36,5 %)	0,98 [0,77 – 1,26]	1,32 [0,76 – 2,29]	0,04 [-0,05 – 0,14]	0,897

Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.

a: p-Wert basiert auf dem RR

RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.

OR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.

RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.

Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt.

Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In der Meta-Analyse 12W verbesserte sich bei 123/ 287 Patientinnen (42,9 %) im Fezolinetant-Arm der PROMIS SRI SF 8a-Wert um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm trat eine Verbesserung des PROMIS SRI SF 8a-Werts um mindestens 15 % bei 93/ 296 Patientinnen (31,4 %) auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,24 [95 %-KI: 1,02 – 1,51], p-Wert: 0,031) vor.

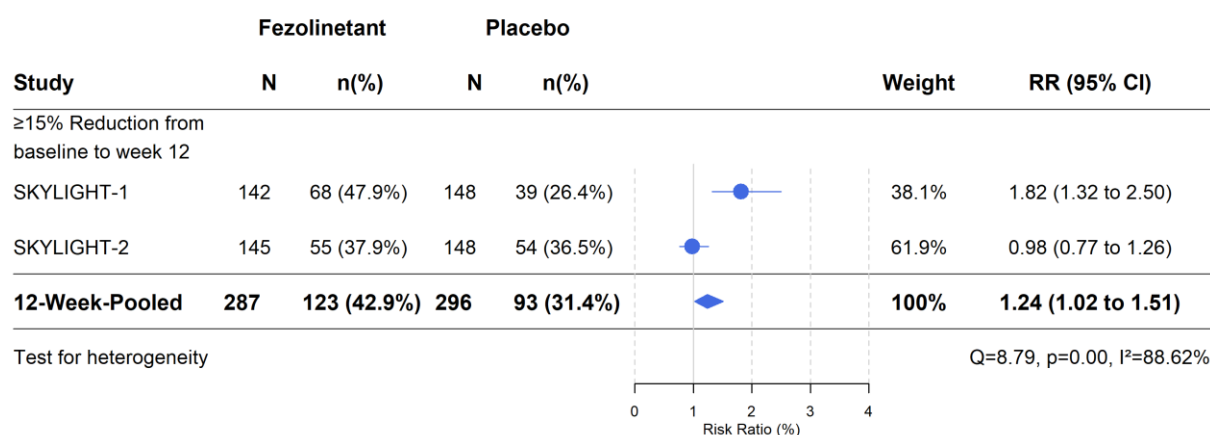


Abbildung 4-23: Forest Plot des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SD SF 8a) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-44: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 287)			Placebo (N = 297)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	287	21,93 (7,23)	-	296	21,74 (7,46)	-
Woche 4	266	17,09 (6,25)	-4,72 (7,54)	269	18,73 (7,06)	-2,81 (7,11)
Woche 12	256	17,11 (6,46)	-4,63 (7,09)	256	18,31 (7,41)	-3,29 (7,76)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafbezogenen Beeinträchtigungen hin.
 Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-45: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	142	22,42 (7,22)	-	148	21,12 (7,25)	-

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 4	129	17,29 (6,59)	-4,86 (7,32)	134	18,90 (7,20)	-2,00 (7,05)
Woche 12	128	17,25 (6,97)	-4,89 (6,92)	126	18,42 (7,88)	-2,60 (7,74)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafbezogenen Beeinträchtigungen hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-46: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 145)			Placebo (N = 149)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	145	21,45 (7,24)	-	148	22,35 (7,67)	-
Woche 4	137	16,89 (5,92)	-4,58 (7,75)	135	18,56 (6,91)	-3,61 (7,17)
Woche 12	128	16,96 (5,91)	-4,37 (7,26)	130	18,20 (6,92)	-3,97 (7,77)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafbezogenen Beeinträchtigungen hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

In der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-44) mit Daten aus SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2 verringerte sich der mittlere PROMIS SRI SF 8a-Wert durch die Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 4,63 Punkte auf der Skala des PROMIS SRI SF 8a im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte sich die mittlere Punktzahl auf der Skala des PROMIS SRI SF 8a um durchschnittlich 3,29 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Reduktion im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm. Der deskriptive Verlauf der Veränderung im Vergleich zu Baseline ist zusätzlich in Abbildung 4-24 - Abbildung 4-26 dargestellt.

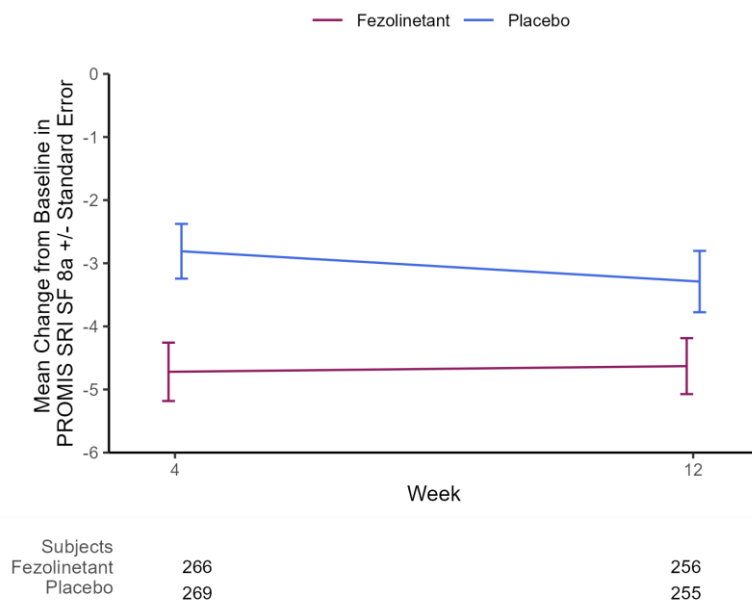


Abbildung 4-24: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafbezogenen Beeinträchtigungen hin.

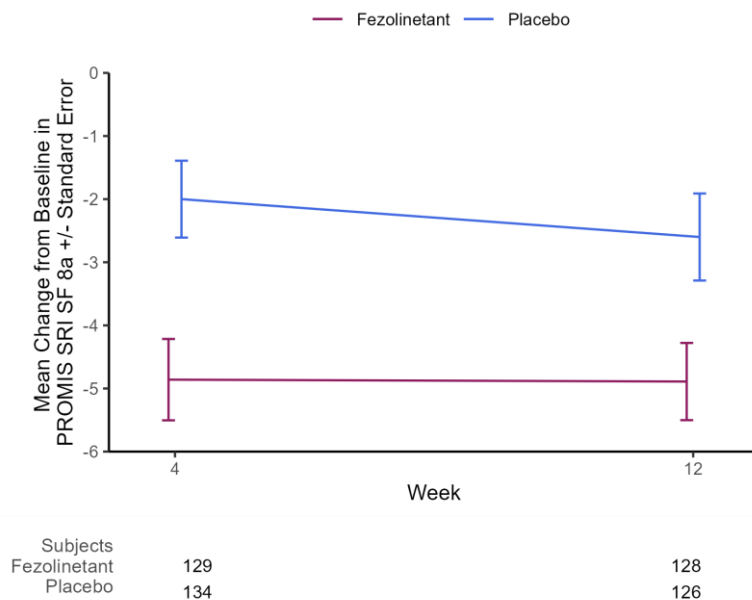


Abbildung 4-25: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafbezogenen Beeinträchtigungen hin.

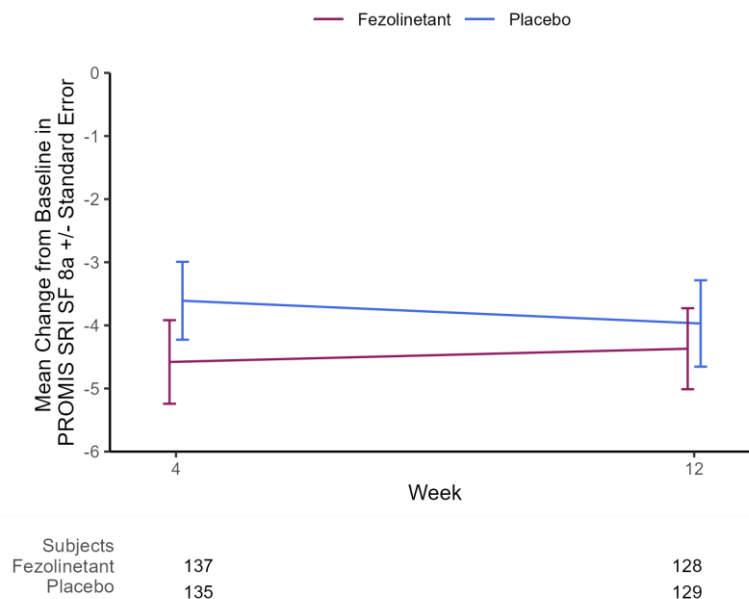


Abbildung 4-26: Mittlere Veränderung des Endpunkts Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schlafbezogenen Beeinträchtigungen hin.

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

Der Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) wurde in den Studien SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2 erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.3 Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	<p>Definition</p> <p>Der Fragebogen PGI-S ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der Veränderung des Gesundheitszustands und der Krankheitsschwere (Snyder et al., 2021). Bei dem Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) wurde von den Patientinnen selbst der Schweregrad der Probleme eingeschätzt, die sie beim Schlafen in der Nacht hatten. Die Bewertungen der Patientinnen wurden auf einer Skala von eins bis vier vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 = keine Probleme 2 = leichte Probleme 3 = moderate Probleme 4 = schwere Probleme <p>Eine Verbesserung im PGI-S SD ist durch eine Verringerung des Werts im Vergleich zum Baselinewert gekennzeichnet.</p> <p>Analysen</p> <p>Responderanalyse</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\geq 0,45$ Punkte) im PGI-S SD gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p>
SKYLIGHT-1	Ergebnisse des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) werden zu Woche 12 dargestellt.
SKYLIGHT-2	Ergebnisse des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) werden zu Woche 12 dargestellt.
DAYLIGHT	Ergebnisse des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) werden zu Woche 12 und 24 dargestellt.
Meta-Analyse	<p>Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte ($\log(\text{RR})$, $\log(\text{OR})$ und RD) und Varianzen berechnet.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
Abkürzungen: OR: Odds Ratio; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance wurde mit Hilfe des validierten Fragebogens PGI-S SD ermittelt. Es liegen keine Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-49: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	511	293 (57,3 %)	520	219 (42,1 %)	1,35 [1,21 – 1,51]	1,98 [1,52 – 2,58]	0,15 [0,09 – 0,20]	< 0,001
SKYLIGHT-1	142	78 (54,9 %)	148	55 (37,2 %)	1,49 [1,20 – 1,85]	2,22 [1,33 – 3,73]	0,17 [0,06 – 0,27]	< 0,001
SKYLIGHT-2	145	78 (53,8 %)	148	65 (43,9 %)	1,28 [1,03 – 1,59]	1,78 [1,08 – 2,94]	0,12 [0,02 – 0,23]	0,024
DAYLIGHT	224	137 (61,2 %)	224	99 (44,2 %)	1,32 [1,12 – 1,56]	1,97 [1,33 – 2,94]	0,15 [0,06 – 0,24]	0,001
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	122 (54,5 %)	224	96 (42,9 %)	1,24 [1,04 – 1,49]	1,55 [1,05 – 2,28]	0,10 [0,01 – 0,19]	0,018
<p>Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem RR</p> <p>RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>								

In der Meta-Analyse 12W verbesserte sich bei 293/ 511 Patientinnen (57,3 %) im Fezolinetant-Arm der PGI-S SD-Wert um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm trat eine Verbesserung des

PGI-S SD-Werts um mindestens 15 % bei 219/ 520 Patientinnen (42,1 %) auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,35 [95 %-KI: 1,21 – 1,51], p-Wert: < 0,001) vor. Die Ergebnisse zur Verbesserung des PGI-S SD-Werts um mindestens 15 % aus der DAYLIGHT-Studie nach 24 Wochen bestätigen den anhaltenden und konsistent positiven Effekt von Fezolinetant auf Schlafstörungen (RR: 1,24 [95 %-KI: 1,04 – 1,49], p-Wert: 0,018).

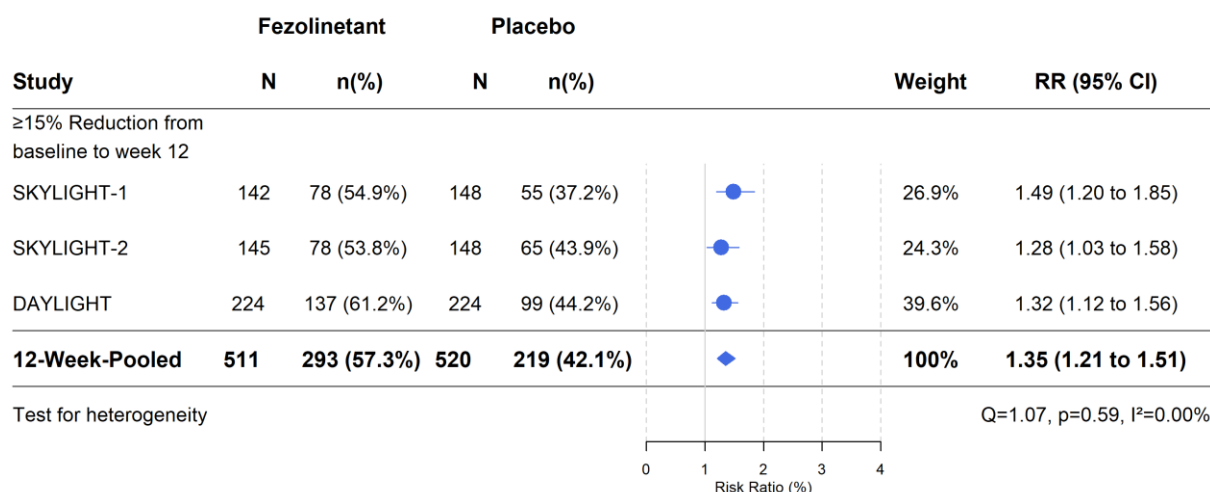


Abbildung 4-27: Forest Plot für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-50: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 513)			Placebo (N = 523)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	511	3,00 (0,77)	-	520	2,98 (0,80)	-
Woche 4	483	2,29 (0,85)	-0,71 (0,90)	475	2,55 (0,88)	-0,43 (0,88)
Woche 12	468	2,18 (0,82)	-0,80 (0,94)	445	2,43 (0,93)	-0,54 (0,95)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Schlafstörungen hin.
 Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-51: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	142	2,87 (0,85)	-	148	2,82 (0,83)	-
Woche 4	129	2,28 (0,76)	-0,56 (0,87)	134	2,50 (0,86)	-0,32 (0,85)
Woche 12	128	2,16 (0,77)	-0,69 (0,90)	126	2,41 (0,96)	-0,37 (0,99)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Schlafstörungen hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-52: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 145)			Placebo (N = 149)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	145	2,90 (0,76)	-	148	3,02 (0,81)	-
Woche 4	137	2,22 (0,76)	-0,69 (0,83)	135	2,57 (0,89)	-0,41 (0,88)
Woche 12	128	2,17 (0,75)	-0,70 (0,94)	130	2,45 (0,90)	-0,57 (0,91)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Schlafstörungen hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-53: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	224	3,14 (0,72)	-	224	3,05 (0,78)	-
Woche 4	217	2,34 (0,94)	-0,81 (0,95)	206	2,56 (0,89)	-0,50 (0,89)
Woche 12	212	2,20 (0,88)	-0,94 (0,96)	189	2,42 (0,92)	-0,63 (0,94)
Woche 16	199	2,22 (0,89)	-0,92 (0,93)	172	2,34 (0,92)	-0,71 (0,94)
Woche 24	197	2,20 (0,89)	-0,93 (1,03)	178	2,39 (0,96)	-0,66 (1,05)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Schlafstörungen hin.						
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

In der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-50) mit Daten aus SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT verringerte sich der mittlere PGI-C SD-Wert durch die Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 0,80 Punkte auf der Skala des PGI-S SD im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte sich die mittlere Punktzahl auf der Skala des PGI-S SD um durchschnittlich 0,54 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Reduktion im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm. Der deskriptive Verlauf der Veränderung im Vergleich zu Baseline ist zusätzlich in Abbildung 4-28 - Abbildung 4-31 dargestellt.

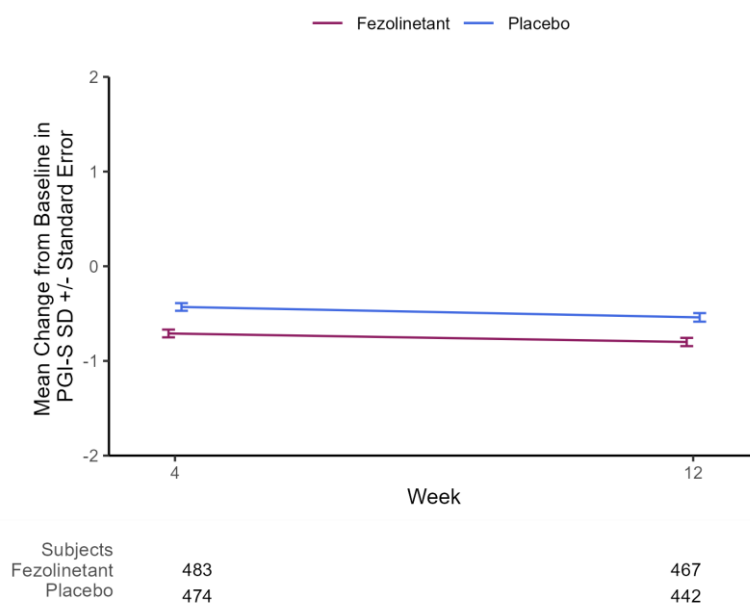


Abbildung 4-28: Mittlere Veränderung des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Schlafstörungen hin.

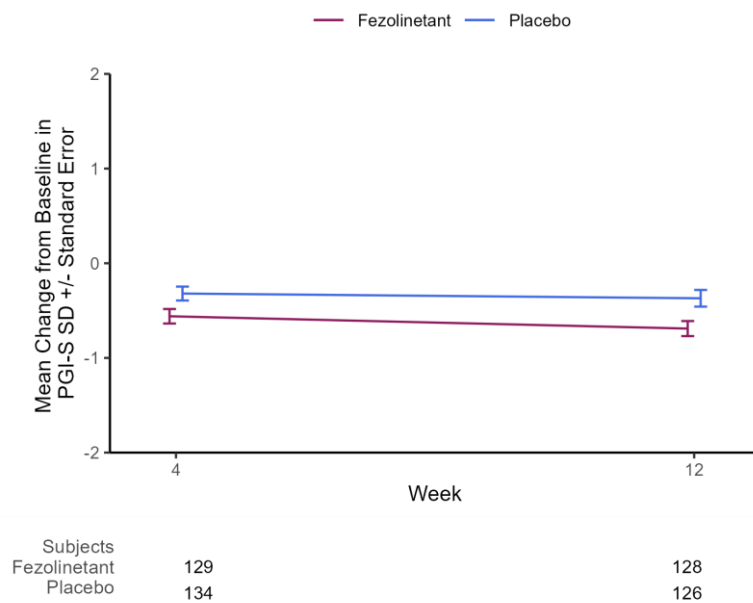


Abbildung 4-29: Mittlere Veränderung des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Schlafstörungen hin.

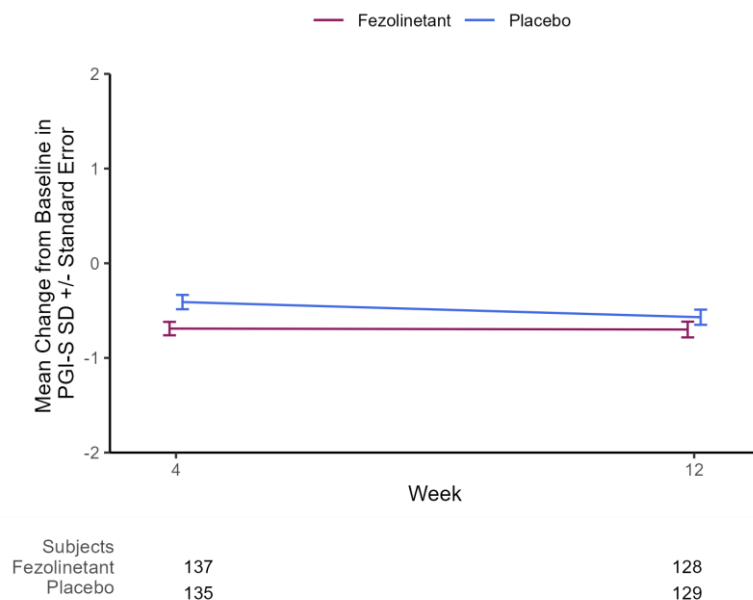


Abbildung 4-30: Mittlere Veränderung des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Schlafstörungen hin.

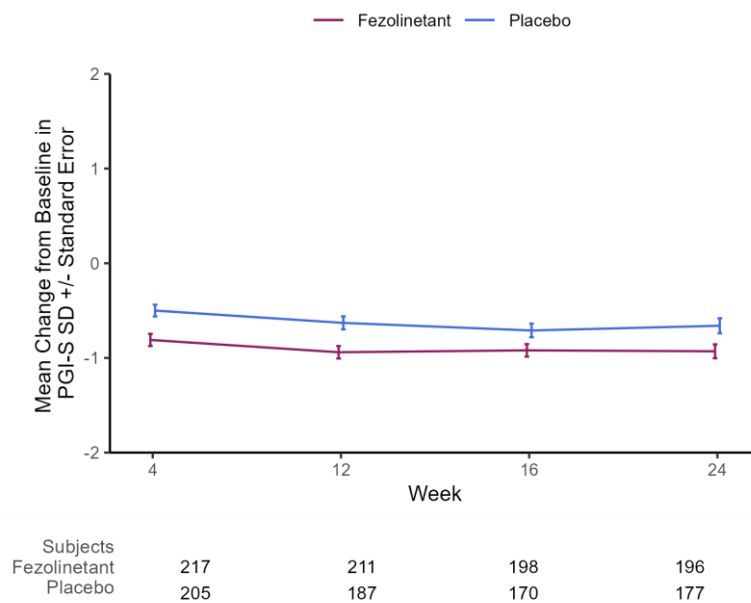


Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Schwere der Schlafstörungen hin.

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

Der Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.4 Endpunkt Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	<p>Definition</p> <p>Bei dem Endpunkt Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbances (PGI-C SD) wurde von den Patientinnen selbst bewertet, wie sich ihre Schlafprobleme und Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline geändert haben. Die Bewertungen der Patientinnen wurden auf einer Skala von eins bis sieben vorgenommen:</p> <p>1 = viel besser 2 = moderat besser 3 = etwas besser 4 = keine Veränderung 5 = etwas schlechter 6 = moderat schlechter 7 = viel schlechter</p> <p>Analysen</p> <p>Responderanalyse</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung gegenüber dem Beginn der Behandlung angegeben. Ein Ansprechen lag bei Patientinnen mit einer Bewertung in den Kategorien „viel besser“ und „moderat besser“ vor. Kein Ansprechen lag für die Kategorien „etwas besser“, „keine Veränderung“, „etwas schlechter“, „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ vor. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p>
SKYLIGHT-1	Ergebnisse des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbances (PGI-C SD) werden zu Woche 12 dargestellt.
SKYLIGHT-2	Ergebnisse des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbances (PGI-C SD) werden zu Woche 12 dargestellt.
DAYLIGHT	Ergebnisse des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbances (PGI-C SD) werden zu Woche 12 und 24 dargestellt.
Meta-Analyse	<p>Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(RR), log(OR) und RD) und Varianzen berechnet.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
Abkürzungen: OR: Odds Ratio; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMS: Vasomotorische Symptome	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance wurde mit Hilfe des validierten Fragebogens PGI-C SD ermittelt. Es liegen keine Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-56: Responderanalyse (Response-Kriterium: Verbesserung kategorisiert als „viel besser“ oder „moderat besser“) des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung um Kategorie „viel besser“ oder „moderat besser“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	468	258 (55,1 %)	444	166 (37,4 %)	1,47 [1,27 – 1,69]	2,05 [1,57 – 2,67]	0,18 [0,11 – 0,24]	< 0,001
SKYLIGHT-1	128	65 (50,8 %)	126	42 (33,3 %)	1,52 [1,12 – 2,04]	2,06 [1,24 – 3,42]	0,17 [0,05 – 0,29]	0,006
SKYLIGHT-2	128	70 (54,7 %)	129	47 (36,4 %)	1,50 [1,14 – 1,98]	2,10 [1,27 – 3,46]	0,18 [0,06 – 0,30]	0,004
DAYLIGHT	212	123 (58,0 %)	189	77 (40,7 %)	1,42 [1,16 – 1,75]	2,01 [1,35 – 2,99]	0,17 [0,08 – 0,27]	0,001
Verbesserung um Kategorie „viel besser“ oder „moderat besser“ im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	197	120 (60,9 %)	178	72 (40,4 %)	1,51 [1,22 – 1,86]	2,29 [1,52 – 3,47]	0,21 [0,11 – 0,30]	< 0,001
<p>Patientinnen werden als Responder eingestuft, wenn sie mit "viel besser" oder "moderat besser" antworteten und als Non-Responder, wenn sie mit "etwas besser", "keine Veränderung", "etwas schlechter", "moderat schlechter" oder "viel schlechter" antworteten.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem RR</p> <p>RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren.</p> <p>OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren.</p> <p>RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und dem Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren.</p> <p>Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>								

In der Meta-Analyse 12W verbesserte sich bei 258/ 468 Patientinnen (55,1 %) im Fezolinetant-Arm der PGI-C SD-Wert auf eine der Kategorien „viel besser“ oder „moderat besser“, was oberhalb der definierten Responseschwelle liegt. Im Placebo-Arm trat eine Verbesserung des PGI-C SD-Werts auf eine der Kategorien „viel besser“ oder „moderat besser“ bei 166/ 444 Patientinnen (37,4 %) auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,47 [95 %-KI: 1,27 – 1,69], p-Wert: < 0,001) vor. Die Ergebnisse zur Verbesserung des PGI-C SD-Werts auf eine der Kategorien „viel besser“ oder „moderat besser“ aus der DAYLIGHT-Studie nach 24 Wochen bestätigen den anhaltenden und konsistenten Effekt der Verbesserung durch Fezolinetant (RR: 1,51 [95 %-KI: 1,22 – 1,86], p-Wert: < 0,001).

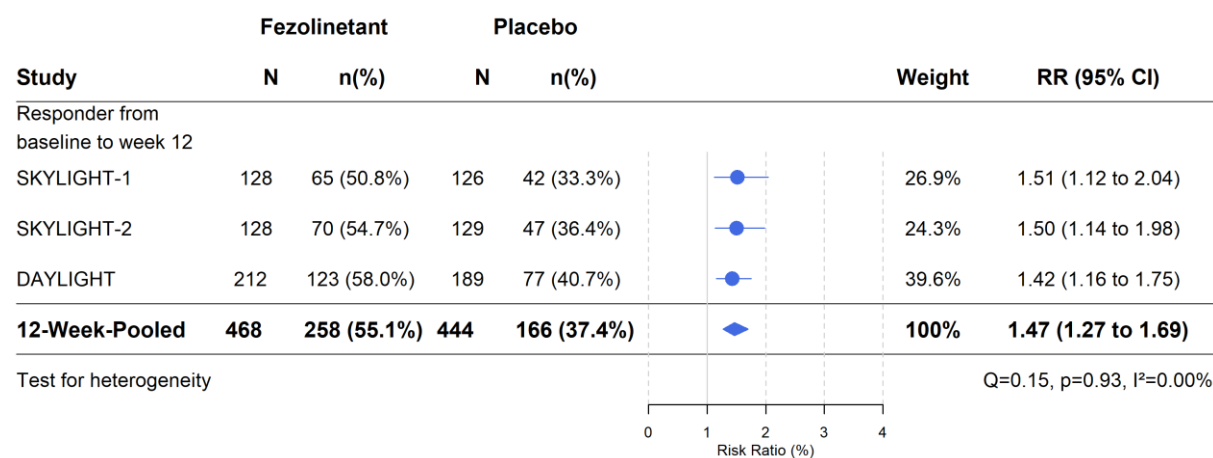


Abbildung 4-32: Forest Plot des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Die Ergebnisse des PGI-C SD wurden anhand einer Ordinalskala erhoben. Daher können keine Mittelwerte dargestellt werden. Anhand der Daten, die zu Woche vier und Woche zwölf erhoben wurden, lässt sich dennoch ein tabellarischer Verlauf abbilden. Die Darstellung erfolgt im Anhang 4-G jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien.

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

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

Der Endpunkt Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.3 Weitere Morbidität

4.3.1.3.3.1 Endpunkt Psychische Gesundheit (PHQ-4) – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Psychische Gesundheit (PHQ-4)

Studie	Operationalisierung
DAYLIGHT	<p>Definition</p> <p>Der Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) ist ein validierter, von den Patientinnen selbst ausgefüllter Fragebogen zur Bewertung zweier Domänen der psychischen Gesundheit (Angst und Depression) (Kroenke, Spitzer, Williams, & Löwe, 2009; Löwe et al., 2004). Der PHQ-4 setzt sich aus jeweils zwei Fragen zu diesen beiden Domänen zusammen. Die Fragen werden mit einer 4-Punkte-Likert-Skala als Antwortoption dargestellt. Der Wertebereich reicht von null bis drei und ist mit Antworten von "überhaupt nicht" - "fast täglich" assoziiert. Die Fragen werden auf individueller Ebene bewertet und zu einer Gesamtpunktzahl addiert. In jeder Domäne ist eine Punktzahl von 0 – 6 Punkten möglich, sodass eine Gesamtpunktzahl von 0 - 12 erreicht werden kann. Diese Gesamtpunktzahl wird folgendermaßen interpretiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 - 2 Punkte = normal • 3 - 5 Punkte = leicht • 6 - 8 Punkte = moderat • 9 - 12 Punkte = schwer <p>Je höher die erreichte Punktzahl ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass die Patientinnen unter Angst oder Depressionen leiden. Für die Veränderung gegenüber dem Baselinewert in jeder der Domänen bedeutet ein negativer Wert (Rückgang gegenüber dem Baselinewert) ein besseres Ergebnis, d. h. eine geringere Wahrscheinlichkeit für Angst oder Depression.</p> <p>Analysen</p> <p>Responderanalyse</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung (Gesamtscore: ≥ 15 Punkte; Einzeldomänen: $\geq 0,9$ Punkte) im PHQ-4 gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p> <p>Ergebnisse des Endpunkts Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) werden zu Woche 12 und 24 dargestellt.</p>
Abkürzungen: OR: Odds Ratio; PHQ-4: Patient Health Questionnaire-4; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Psychische Gesundheit (PHQ-4) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der DAYLIGHT-Studie handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt psychische Gesundheit wurde mit Hilfe des validierten Fragebogens PHQ-4 ermittelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Psychische Gesundheit (PHQ-4) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-59: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Psychische Gesundheit (PHQ-4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
DAYLIGHT	224	77 (34,4 %)	223	52 (23,3 %)	1,26 [0,96 – 1,66]	1,80 [1,13 – 2,86]	0,10 [0,02 – 0,17]	0,095
Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	79 (35,3 %)	223	60 (26,9 %)	1,20 [0,92 – 1,55]	1,48 [0,96 – 2,28]	0,07 [-0,01 – 0,15]	0,182
Verbesserung der Domäne Angst um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
DAYLIGHT	224	90 (40,2 %)	223	80 (35,9 %)	1,07 [0,87 – 1,32]	1,24 [0,82 – 1,88]	0,04 [-0,04 – 0,13]	0,505
Verbesserung der Domäne Angst um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	91 (40,6 %)	223	76 (34,1 %)	1,16 [0,93 – 1,43]	1,38 [0,92 – 2,09]	0,07 [-0,02 – 0,15]	0,185
Verbesserung der Domäne Depression um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
DAYLIGHT	224	86 (38,4 %)	223	60 (26,9 %)	1,16 [0,91 – 1,50]	1,63 [1,04 – 2,57]	0,08 [0,01 – 0,16]	0,236
Verbesserung der Domäne Depression um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	89 (39,7 %)	223	61 (27,4 %)	1,27 [0,98 – 1,65]	1,67 [1,09 – 2,57]	0,10 [0,02 – 0,18]	0,071
Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.								
a: p-Wert basiert auf dem RR								
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.								
OR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer logistischen Regression mit der Behandlungsgruppe und dem Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.								
RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit der Behandlungsgruppe und dem Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.								
Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko								

In der DAYLIGHT-Studie verbesserte sich nach zwölf Wochen bei 77/ 224 Patientinnen (34,4 %) im Fezolinetant-Arm der PHQ-4-Wert um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm trat eine Verbesserung um mindestens 15 % bei 52/ 223 Patientinnen (23,3 %) auf. Sowohl im Gesamtscore als auch in den Einzeldomänen (Angst und Depression) war eine Verbesserung des PHQ-4-Werts bei mehr Patientinnen im Fezolinetant-Arm als im Placebo-Arm zu beobachten, der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war jedoch nicht statistisch signifikant (RR: 1,26 [95 %-KI: 0,96 – 1,66], p-Wert: 0,095). Die Ergebnisse zur Verbesserung des PHQ-4-Werts (Gesamt, Angst und Depression) um mindestens 15 % aus der DAYLIGHT-Studie nach 24 Wochen bestätigen die Ergebnisse nach zwölf Wochen. Es liegt ebenfalls ein numerischer Vorteil von Fezolinetant vor, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-60: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Psychische Gesundheit (PHQ-4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	224	3,67 (3,27)	-	223	3,43 (3,01)	-
Woche 4	217	2,93 (3,10)	-0,78 (2,52)	206	2,91 (3,11)	-0,51 (2,46)
Woche 12	211	2,71 (3,04)	-0,94 (2,71)	189	2,70 (2,99)	-0,68 (2,71)
Woche 16	198	2,55 (2,94)	-1,08 (2,56)	172	2,60 (2,75)	-0,80 (2,94)
Woche 24	197	2,43 (3,15)	-1,14 (3,00)	178	2,72 (3,19)	-0,63 (2,93)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung von Angst und Depression hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

In der DAYLIGHT-Studie verringerte sich der mittlere PHQ-4-Wert zu Woche zwölf durch die Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 0,94 Punkte auf der Skala des PHQ-4 im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte sich die mittlere Punktzahl auf der Skala des PHQ-4 um durchschnittlich 0,68 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Reduktion im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm. Der deskriptive Verlauf der Veränderung zu Baseline ist zusätzlich in Abbildung 4-33 dargestellt.

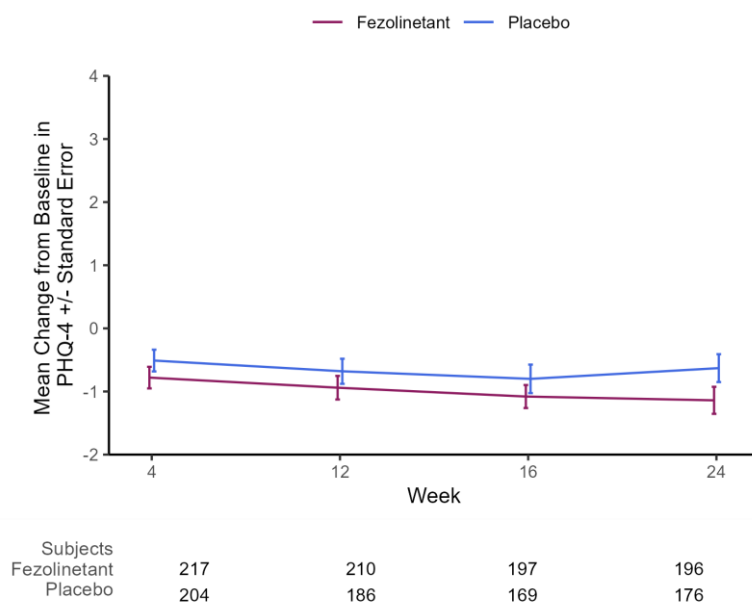


Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung des Endpunkts Psychische Gesundheit (PHQ-4) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung von Angst und Depression hin.

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

Der Endpunkt Psychische Gesundheit (PHQ-4) wurde nur in der DAYLIGHT-Studie erhoben, daher war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.3.2 Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2,	Definition Der European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L) ist ein standardisierter Fragebogen zur Erfassung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes (EuroQol Research

Studie	Operationalisierung
SKYLIGHT-4 DAYLIGHT)	<p>Foundation, 2019). Die visuelle Analogskala (VAS) ist eine von den Patientinnen selbst durchgeführte Messung, die den selbst eingeschätzten Gesundheitszustand auf einer vertikalen, abgestuften Skala, die von null (schlechtester möglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) reicht, anzeigt. Auf dieser 20 cm vertikalen Skala können die Patientinnen ihren Gesundheitszustand quantitativ beurteilen. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist durch eine Zunahme gegenüber dem Baselinewert gekennzeichnet.</p> <p>Analysen</p> <p>Responderanalyse</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung (≥ 15 Punkte) im Gesundheitszustand gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt. Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p>
SKYLIGHT-1	Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) werden zu Woche 12 dargestellt.
SKYLIGHT-2	Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) werden zu Woche 12 dargestellt.
SKYLIGHT-4	Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) werden zu Woche 12, 24 und 52 dargestellt.
DAYLIGHT	Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) werden zu Woche 12 und 24 dargestellt.
Meta-Analyse	<p>Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte ($\log(\text{RR})$, $\log(\text{OR})$ und RD) und Varianzen berechnet. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
Abkürzungen: EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit Hilfe des validierten Fragebogens EQ-5D-5L VAS ermittelt. Es liegen keine Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-63: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	103 3	135 (13,1 %)	102 7	133 (13,0 %)	1,01 [0,81 – 1,27]	1,02 [0,75 – 1,39]	0,01 [-0,02 – 0,03]	0,911
SKYLIGHT-1	142	21 (14,8 %)	148	24 (16,2 %)	0,91 [0,53 – 1,56]	0,84 [0,39 – 1,79]	-0,02 [-0,09 – 0,06]	0,737
SKYLIGHT-2	145	20 (13,8 %)	147	19 (12,9 %)	1,07 [0,60 – 1,92]	2,03 [0,79 – 5,22]	0,03 [-0,03 – 0,09]	0,828
SKYLIGHT-4	522	57 (10,9 %)	509	59 (11,6 %)	0,94 [0,67 – 1,33]	0,86 [0,54 – 1,37]	0,00 [-0,03 – 0,03]	0,733
DAYLIGHT	224	37 (16,5 %)	223	31 (13,9 %)	1,19 [0,77 – 1,84]	1,14 [0,64 – 2,05]	0,02 [-0,04 – 0,08]	0,442
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
Meta-Analyse	746	99 (13,3 %)	732	89 (12,2 %)	1,09 [0,84 – 1,43]	1,05 [0,74 – 1,51]	0,01 [-0,02 – 0,04]	0,513
SKYLIGHT-4	522	63 (12,1 %)	509	57 (11,2 %)	1,08 [0,77 – 1,51]	1,07 [0,67 – 1,69]	0,02 [-0,02 – 0,05]	0,663
DAYLIGHT	224	36 (16,1 %)	223	32 (14,3 %)	1,12 [0,72 – 1,74]	1,04 [0,58 – 1,84]	0,01 [-0,05 – 0,07]	0,613
Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu 52								
SKYLIGHT-4	522	49 (9,4 %)	509	43 (8,4 %)	1,11 [0,75 – 1,64]	1,06 [0,64 – 1,75]	0,02 [-0,02 – 0,05]	0,597
Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.								
a: p-Wert basiert auf dem RR								
RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und Baselinewert als Kovariate.								
OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und Baselinewert als Kovariate.								
RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.								

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
<p>Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>								

In der Meta-Analyse 12W verbesserte sich bei 135/ 1033 Patientinnen (13,1 %) im Fezolinetant-Arm der EQ-5D-5L VAS-Wert um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm trat eine Verbesserung des EQ-5D-5L VAS-Werts um mindestens 15 % bei 133/ 1027 Patientinnen (13,0 %) auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Meta-Analyse 24W sowie in den Ergebnissen der Studie SKYLIGHT-4 nach 52 Wochen zeigte sich ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Vorteil von Fezolinetant.

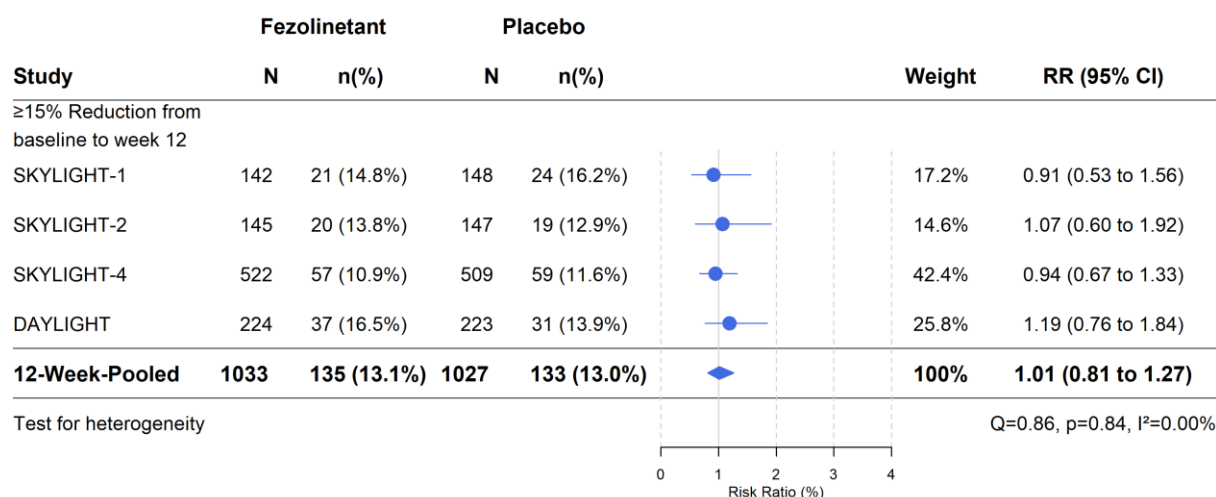


Abbildung 4-34: Forest Plot des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

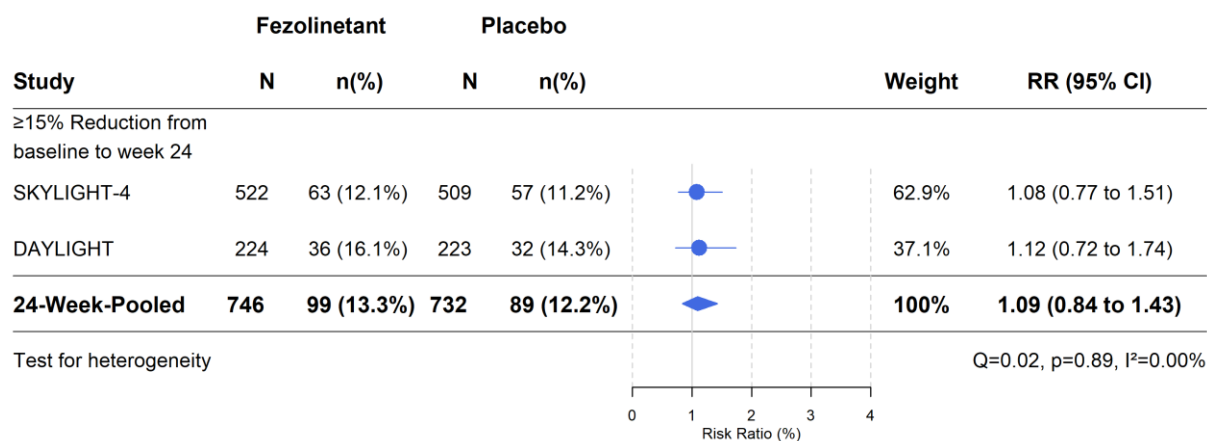


Abbildung 4-35: Forest Plot des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-64: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	1033	79,04 (16,73)	-	1027	78,68 (15,95)	-
Woche 4	966	80,54 (16,30)	1,54 (15,62)	941	79,21 (17,00)	0,45 (16,49)
Woche 12	932	80,56 (16,77)	1,46 (16,90)	871	79,81 (16,35)	0,90 (17,20)

Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.
 Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-65: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 24W)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 752)			Placebo (N = 741)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	746	79,10 (17,16)	-	732	78,91 (15,44)	-
Woche 4	701	80,15 (16,66)	1,14 (15,91)	672	80,08 (16,25)	1,11 (15,90)

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

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 752)			Placebo (N = 741)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 12	676	80,72 (16,59)	1,46 (16,34)	615	80,43 (15,66)	1,12 (16,49)
Woche 24	625	81,49 (16,03)	2,54 (15,53)	562	80,59 (16,31)	1,43 (17,14)

Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-66: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	142	79,26 (15,41)	-	148	79,43 (14,49)	-
Woche 4	128	82,58 (15,91)	3,16 (14,00)	134	78,87 (17,62)	-0,71 (15,00)
Woche 12	128	80,11 (18,38)	0,81 (19,67)	126	81,62 (15,61)	1,57 (14,32)

Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-67: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 145)			Placebo (N = 149)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	145	78,52 (15,69)	-	147	76,79 (19,46)	-
Woche 4	137	80,62 (14,77)	2,08 (15,51)	135	75,21 (19,80)	-1,63 (20,38)
Woche 12	128	80,15 (15,99)	2,11 (16,78)	130	75,13 (19,87)	-0,80 (22,33)

Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-68: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 526)			Placebo (N = 515)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	522	80,96 (16,48)	-	509	80,20 (14,75)	-
Woche 4	484	81,99 (15,61)	0,94 (15,27)	466	80,99 (16,06)	0,83 (15,25)
Woche 12	464	82,16 (15,95)	1,12 (15,58)	426	81,17 (15,52)	0,95 (16,20)
Woche 24	428	82,77 (14,74)	2,20 (15,22)	384	81,74 (16,14)	1,66 (16,96)
Woche 52	347	83,81 (14,06)	3,31 (16,79)	314	81,38 (16,15)	1,74 (15,23)

Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-69: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	224	74,75 (18,67)	-	223	75,96 (16,92)	-
Woche 4	217	76,06 (18,80)	1,58 (17,26)	206	78,00 (16,65)	1,73 (17,27)
Woche 12	212	77,57 (17,91)	2,20 (17,90)	189	78,77 (15,96)	1,52 (17,13)
Woche 16	199	78,12 (17,83)	2,83 (17,39)	172	78,08 (16,92)	1,21 (16,84)
Woche 24	197	78,71 (18,55)	3,28 (16,17)	178	78,12 (16,66)	0,94 (17,51)

Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

In der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-64) mit Daten aus SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT stieg der mittlere EQ-5D-5L-Wert durch die Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 1,46 Punkte auf der Skala des EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm stieg die mittlere Punktzahl auf der Skala des EQ-5D-5L VAS um durchschnittlich 0,90 Punkte im Vergleich zu Baseline. Der Anstieg im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm. Der deskriptive Verlauf der Veränderung im Vergleich zu Baseline ist zusätzlich in Abbildung 4-36 - Abbildung 4-41 dargestellt.

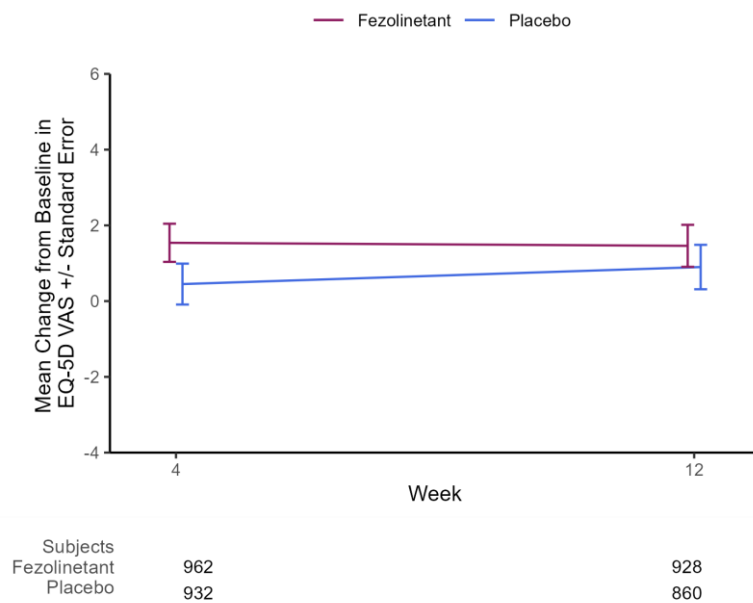


Abbildung 4-36: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)
 Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.

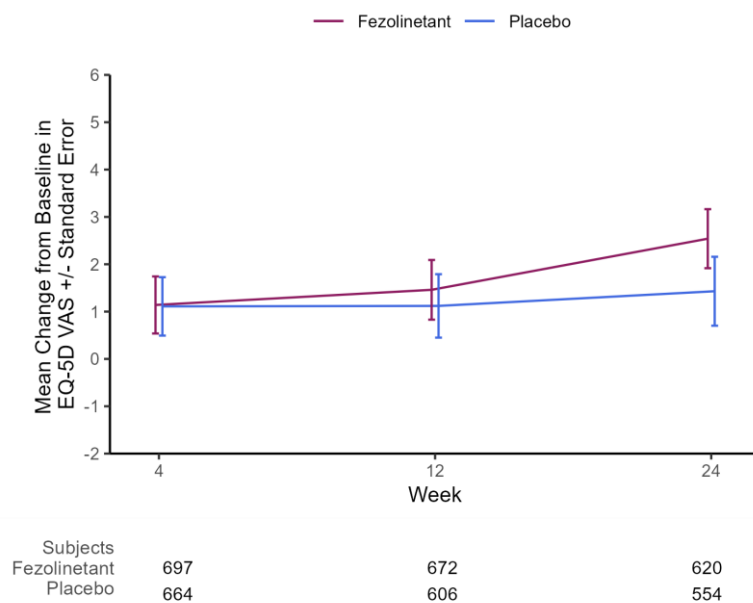


Abbildung 4-37: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 24W)
 Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.

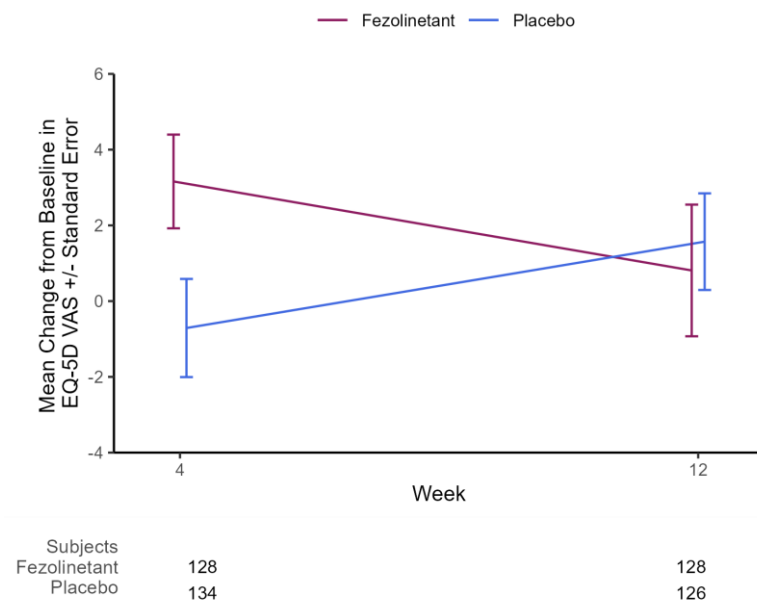


Abbildung 4-38: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.

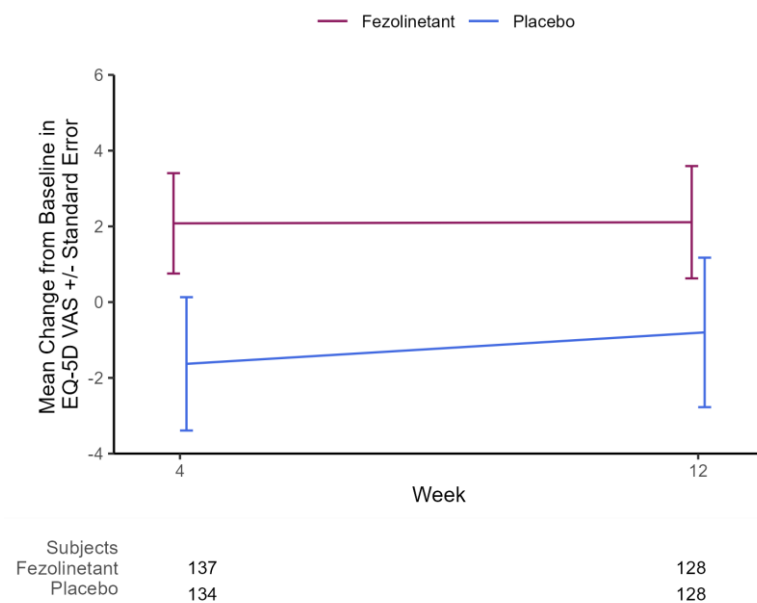


Abbildung 4-39: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.

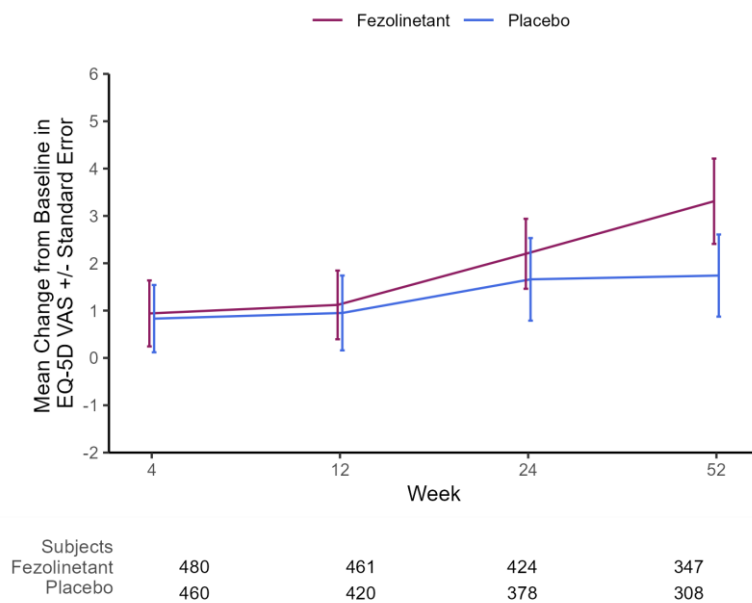


Abbildung 4-40: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4)
 Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.

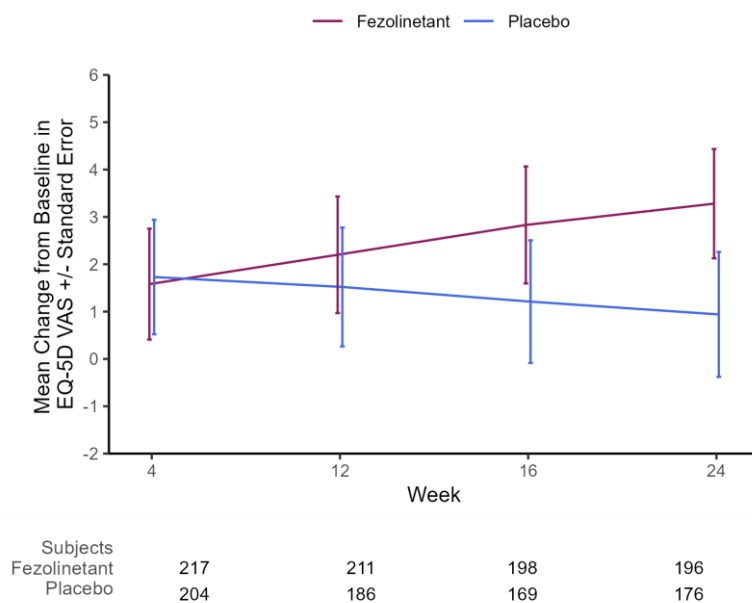


Abbildung 4-41: Mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)
 Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Weiterhin wurden die Ergebnisse der Studien SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT in einer Meta-Analyse nach 24 Wochen zusammengefasst. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.3 Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)	<p>Definition</p> <p>Der validierte Work Productivity and Activity Information (WPAI-) Fragebogen (Reilly Associates, 2019a) besteht aus vier Domänen, mit denen die Arbeitsproduktivität und Aktivität in einem Punktebereich von 0 - 100 Punkten bewertet werden. In den Studien wurde eine Version des Fragebogens speziell zur Einschätzung der Auswirkungen menopausaler Symptome (WPAI: Menopause) (Reilly Associates; Reilly et al., 1993) in adaptierter Form verwendet. Anhand des Fragebogens werden durch VMS hervorgerufene Beeinträchtigungen dokumentiert. Die WPAI-Ergebnisse werden als Prozentsatz der Beeinträchtigung ausgedrückt, wobei höhere Zahlen eine stärkere Beeinträchtigung und geringere Produktivität (d. h. schlechtere Ergebnisse) bedeuten. Folgende vier Domänen werden anhand des Fragebogens erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absentismus (Fehlzeiten: der Prozentsatz der aufgrund von VMS versäumten Arbeitszeit in den letzten sieben Tagen) • Präsentismus (der Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit in den letzten sieben Tagen aufgrund von VMS) • Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität (Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit gemessen durch die Kombination von Absentismus und Präsentismus, um den Gesamtprozentsatz der versäumten Zeit zu ermitteln) • Aktivitätsbeeinträchtigung (der Prozentsatz der Beeinträchtigung bei täglichen Aktivitäten aufgrund von VMS in den letzten sieben Tagen). <p>Die ersten drei Domänen werden nur erhoben, wenn angegeben wurde, dass eine Berufstätigkeit vorliegt, die letzte Domäne wurde in allen Fällen erhoben. Bei der Veränderung gegenüber dem Baselinewert bedeutet ein negativer Wert (Rückgang gegenüber dem Baselinewert) in jeder der Domänen ein besseres Ergebnis, d. h. eine</p>

Studie	Operationalisierung
	geringere Beeinträchtigung und eine höhere Produktivität. Analysen Responderanalyse Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung (≥ 15 Punkte) im WPAI (Einzeldomänen) gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt. Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch dargestellt.
SKYLIGHT-1	Ergebnisse des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) werden zu Woche 12 dargestellt.
SKYLIGHT-2	Ergebnisse des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) werden zu Woche 12 dargestellt.
DAYLIGHT	Ergebnisse des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) werden zu Woche 12 und 24 dargestellt.
Meta-Analyse	Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte ($\log(\text{RR})$, $\log(\text{OR})$ und RD) und Varianzen berechnet. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.
Abkürzungen: OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Information	

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität wurde mit Hilfe des validierten Fragebogens WPAI ermittelt. Es liegen keine Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G

(jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-72: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung der Domäne Absentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	251	20 (8,0 %)	241	12 (5,0 %)	1,60 [0,80 – 3,20]	1,78 [0,63 – 5,06]	0,02 [- 0,01 – 0,04]	0,184
SKYLIGHT-1	60	11 (18,3 %)	57	5 (8,8 %)	2,09 [0,77 – 5,64]	4,18 [0,36 – 48,94]	0,04 [- 0,03 – 0,11]	0,146
SKYLIGHT-2	66	3 (4,5 %)	61	2 (3,3 %)	1,39 [0,24 – 8,02]	10,81 [0,27 – 429,62]	0,02 [-0,03 – 0,07]	0,715
DAYLIGHT	125	6 (4,8 %)	123	5 (4,1 %)	1,18 [0,37 – 3,77]	1,19 [0,35 – 4,01]	0,01 [-0,02 – 0,04]	0,779
Verbesserung der Domäne Absentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	114	7 (6,1 %)	113	3 (2,7 %)	2,31 [0,61 – 8,72]	5,89 [0,38 – 91,45]	0,01 [-0,02 – 0,05]	0,216
Verbesserung der Domäne Präsentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	249	160 (64,3 %)	239	122 (51,0 %)	1,25 [1,08– 1,46]	2,68 [1,68– 4,25]	0,16 [0,09– 0,23]	0,004
SKYLIGHT-1	60	36 (60,0 %)	57	27 (47,4 %)	1,27 [0,90 – 1,79]	4,28 [1,54 – 11,84]	0,21 [0,06 – 0,37]	0,177
SKYLIGHT-2	66	47 (71,2 %)	60	35 (58,3 %)	1,22 [0,94 – 1,59]	2,38 [0,99 – 5,76]	0,14 [0,00 – 0,29]	0,137
DAYLIGHT	123	77 (62,6 %)	122	60 (49,2 %)	1,27 [1,02 – 1,60]	2,36 [1,24 – 4,49]	0,14 [0,04 – 0,24]	0,037
Verbesserung der Domäne Präsentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	112	76 (67,9 %)	112	52 (46,4 %)	1,46 [1,15 – 1,85]	2,98 [1,57 – 5,67]	0,19 [0,08 – 0,30]	0,002
Verbesserung der Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	249	157 (63,1 %)	239	115 (48,1 %)	1,31 [1,11 – 1,54]	2,76 [1,75 – 4,34]	0,17 [0,10 – 0,25]	0,001
SKYLIGHT-1	60	36 (60,0 %)	57	26 (45,6 %)	1,32 [0,93 – 1,87]	3,78 [1,43 – 9,96]	0,21 [0,06 – 0,37]	0,126
SKYLIGHT-2	66	46 (69,7 %)	60	30 (50,0 %)	1,39 [1,03 – 1,88]	3,41 [1,41 – 8,25]	0,22 [0,07 – 0,36]	0,029
DAYLIGHT	123	75 (61,0 %)	122	59 (48,4 %)	1,26 [1,00 – 1,59]	2,16 [1,15 – 4,07]	0,13 [0,03 – 0,24]	0,050
Verbesserung der Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert ^a
DAYLIGHT	112	69 (61,6 %)	112	50 (44,6 %)	1,38 [1,07 – 1,78]	2,14 [1,17 – 3,90]	0,15 [0,04 – 0,27]	0,013
Verbesserung der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	511	292 (57,1 %)	518	247 (47,7 %)	1,17 [1,04 – 1,31]	1,80 [1,36 – 2,38]	0,12 [0,07 – 0,17]	0,007
SKYLIGHT-1	142	71 (50,0 %)	148	67 (45,3 %)	1,10 [0,87 – 1,41]	1,54 [0,93 – 2,56]	0,09 [-0,02 – 0,20]	0,420
SKYLIGHT-2	145	83 (57,2 %)	147	71 (48,3 %)	1,10 [0,91 – 1,33]	1,70 [1,02 – 2,84]	0,11 [0,01 – 0,22]	0,336
DAYLIGHT	224	138 (61,6 %)	223	109 (48,9 %)	1,26 [1,06 – 1,49]	2,11 [1,36 – 3,27]	0,14 [0,06 – 0,22]	0,007
Verbesserung der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	131 (58,5 %)	223	104 (46,6 %)	1,25 [1,05 – 1,50]	1,84 [1,22 – 2,77]	0,13 [0,05 – 0,22]	0,013
<p>Patientinnen mit einem fehlenden Baselinewert werden ausgeschlossen. Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem RR</p> <p>RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>								

In der Meta-Analyse 12W verbesserte sich bei 20/ 251 Patientinnen (8,0 %) im Fezolinetant-Arm der WPAI-Wert der Domäne Absentismus um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm zeigte sich eine Verbesserung um mindestens 15 % bei 12/ 241 Patientinnen (5,0 %). Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Weiterhin verbesserte sich in der Meta-Analyse 12W bei 160/ 249 Patientinnen (64,3 %) im Fezolinetant-Arm der WPAI-Wert der Domäne Präsentismus um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm zeigte sich eine Verbesserung um mindestens 15 % bei 122/ 239 Patientinnen (51,0 %). Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,25 [95 %-KI: 1,08 – 1,46], p-Wert: 0,004) vor.

In der Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität des WPAI verbesserte sich in der Meta-Analyse 12W bei 157/ 249 Patientinnen (63,1 %) im Fezolinetant-Arm der WPAI-Wert um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm zeigte sich eine Verbesserung um mindestens 15 % bei 115/ 239 Patientinnen (48,1 %). Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,31 [95 %-KI: 1,11 – 1,54], p-Wert: 0,001) vor.

In der Meta-Analyse 12W verbesserte sich bei 292/ 511 Patientinnen (57,1 %) im Fezolinetant-Arm der WPAI-Wert der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm zeigte sich eine Verbesserung um mindestens 15 % bei 247/ 518 Patientinnen (47,7 %). Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,17 [95 %-KI: 1,04 – 1,31], p-Wert: 0,007) vor.

Die Ergebnisse zur Verbesserung des WPAI-Werts um mindestens 15 % aus der DAYLIGHT-Studie nach 24 Wochen bestätigen den anhaltenden und konsistenten Effekt der Verbesserung durch Fezolinetant. Es liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Fezolinetant für die Verbesserung des WPAI-Werts der Domänen Präsentismus, Gesamtverlust der Arbeitsproduktivität und Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15 % vor. Für die Ergebnisse zur Verbesserung des WPAI-Werts der Domäne Absentismus um mindestens 15 % zeigte sich ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Vorteil von Fezolinetant.

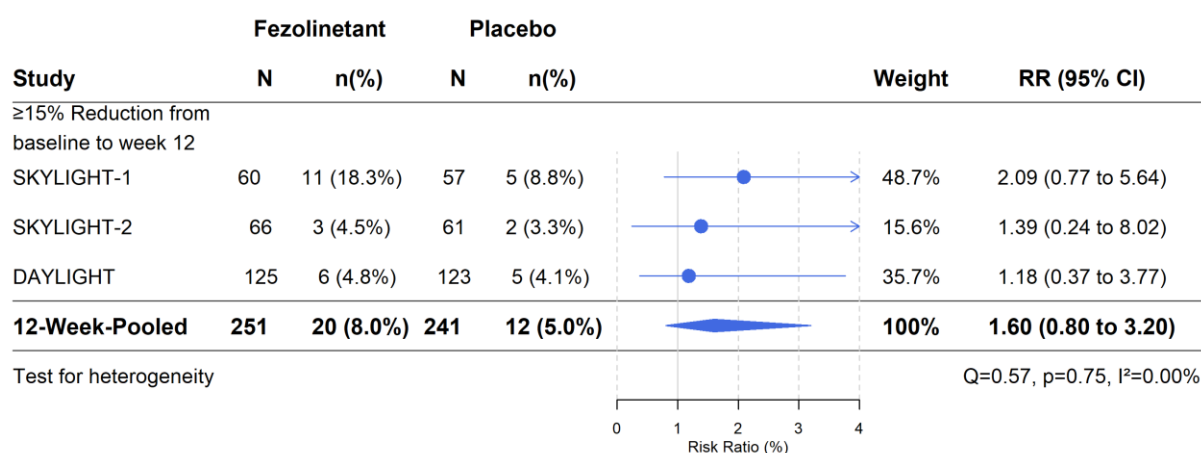


Abbildung 4-42: Forest Plot der Domäne Absentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

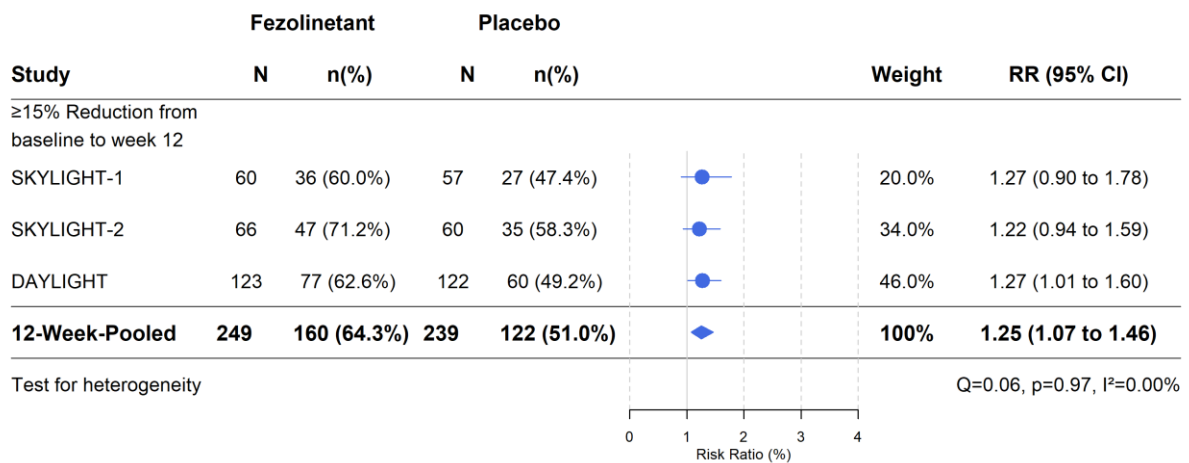


Abbildung 4-43: Forest Plot der Domäne Präsentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

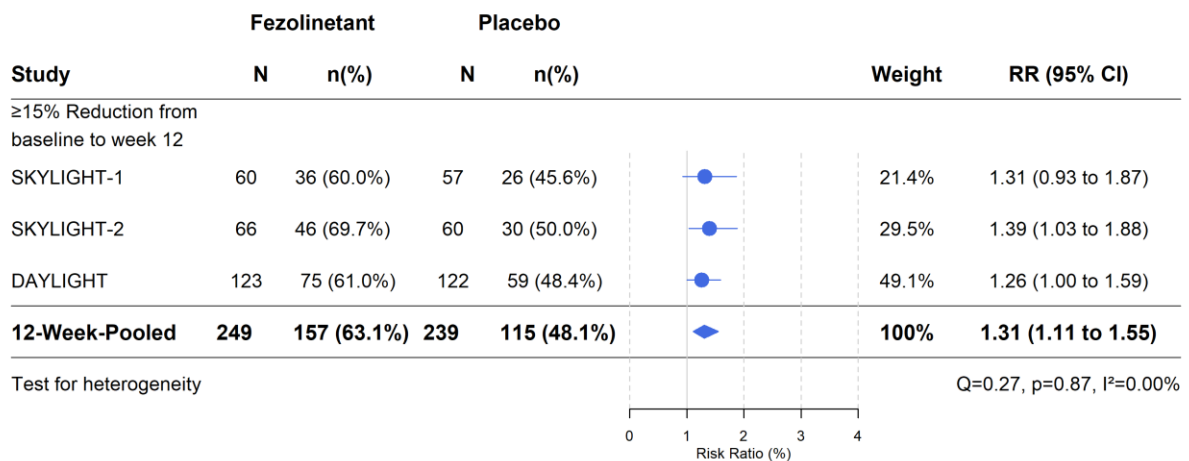


Abbildung 4-44: Forest Plot der Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

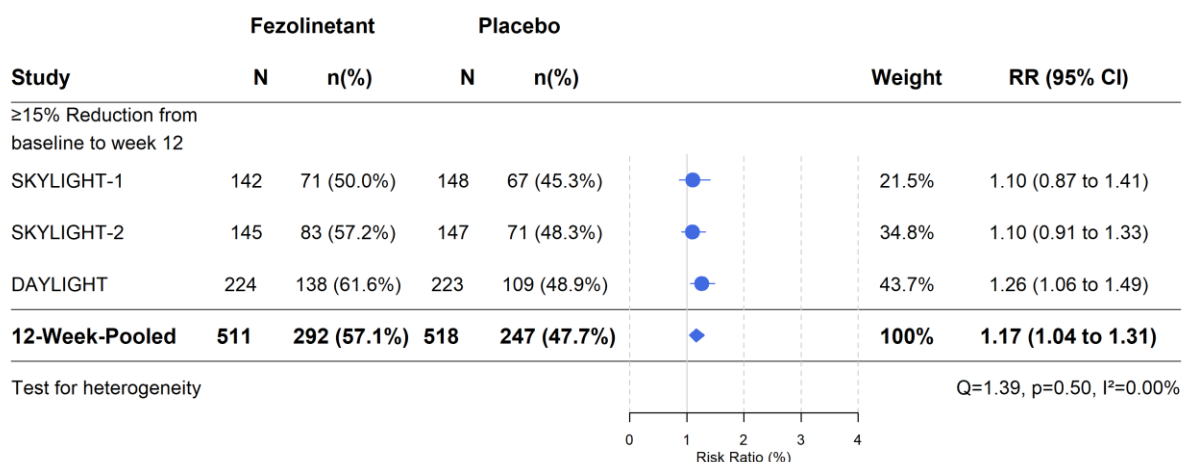


Abbildung 4-45: Forest Plot der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-73: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 513)			Placebo (N = 523)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Domäne Absentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	331	4,90 (14,14)	-	344	4,28 (11,92)	-
Woche 4	304	3,30 (12,10)	-1,31 (18,51)	303	5,07 (14,99)	1,07 (15,76)
Woche 12	280	3,60 (12,81)	-0,82 (17,04)	270	4,35 (13,53)	0,54 (15,60)
Domäne Präsentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	328	42,93 (27,65)	-	343	44,26 (25,78)	-
Woche 4	303	19,11 (22,29)	-22,83 (28,89)	302	29,34 (24,96)	-13,99 (28,72)
Woche 12	279	16,09 (21,16)	-25,42 (29,54)	268	25,75 (25,04)	-17,91 (29,35)
Domäne Gesamtverlust des Endpunkts Arbeitsproduktivität Domäne der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	328	44,51 (28,41)	-	343	46,04 (26,28)	-
Woche 4	303	21,16 (23,90)	-22,37 (30,49)	302	31,96 (26,87)	-13,40 (30,28)
Woche 12	279	18,18 (23,34)	-25,28 (31,63)	268	28,11 (25,99)	-16,82 (29,76)
Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung des Endpunkts Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	511	47,12 (29,16)	-	518	50,37 (27,52)	-

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

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 513)			Placebo (N = 523)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 4	482	24,48 (25,04)	-22,80 (29,00)	474	33,78 (27,11)	-16,35 (29,75)
Woche 12	468	20,45 (23,94)	-26,77 (30,53)	445	29,64 (26,99)	-21,27 (30,96)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität hin.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-74: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Domäne Absentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	82	7,28 (15,04)	-	83	5,55 (13,23)	-
Woche 4	77	3,79 (12,77)	-3,02 (20,54)	73	6,04 (18,00)	1,90 (23,54)
Woche 12	66	2,47 (10,50)	-5,15 (18,40)	66	3,27 (10,38)	-1,19 (15,68)
Domäne Präsentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	82	40,73 (27,48)	-	83	49,16 (25,00)	-
Woche 4	77	19,35 (21,78)	-17,66 (25,24)	72	30,97 (23,33)	-15,32 (24,14)
Woche 12	66	15,61 (19,86)	-24,17 (26,83)	66	31,36 (27,17)	-14,91 (29,83)
Domäne Gesamtverlust des Endpunkts Arbeitsproduktivität Domäne der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	82	44,05 (28,92)	-	83	51,85 (25,31)	-
Woche 4	77	21,70 (24,01)	-18,77 (30,09)	72	32,95 (25,71)	-15,99 (27,25)
Woche 12	66	16,73 (22,45)	-26,83 (28,55)	66	33,76 (27,30)	-14,82 (30,49)
Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung des Endpunkts Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	142	44,65 (29,48)	-	148	50,68 (26,87)	-
Woche 4	128	23,83 (23,45)	-20,31 (28,56)	134	37,09 (28,12)	-13,36 (30,51)
Woche 12	128	20,94 (24,15)	-23,59 (32,52)	126	32,94 (28,51)	-17,54 (31,94)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität hin.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-75: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 145)			Placebo (N = 149)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Domäne Absentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	91	3,50 (9,66)	-	96	5,57 (12,46)	-
Woche 4	80	4,27 (14,21)	0,11 (18,71)	85	5,75 (15,63)	-0,56 (11,37)
Woche 12	77	4,82 (13,87)	0,25 (16,15)	68	9,73 (22,46)	5,27 (19,29)
Domäne Präsentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	91	46,04 (29,05)	-	96	46,88 (26,69)	-
Woche 4	79	20,13 (22,67)	-27,18 (30,90)	85	31,06 (26,77)	-16,05 (34,53)
Woche 12	77	15,97 (22,90)	-29,70 (30,02)	66	26,52 (26,34)	-20,17 (32,96)
Domäne Gesamtverlust der Arbeitsproduktivität des Endpunkts Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	91	47,08 (29,59)	-	96	49,39 (27,34)	-
Woche 4	79	22,25 (24,06)	-26,33 (32,06)	85	34,33 (28,82)	-15,71 (35,60)
Woche 12	77	19,74 (25,45)	-27,91 (34,06)	66	31,44 (27,57)	-16,11 (32,61)
Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung des Endpunkts Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	145	49,03 (29,02)	-	147	51,90 (26,10)	-
Woche 4	137	26,86 (27,03)	-22,26 (28,23)	134	33,43 (27,23)	-17,74 (31,28)
Woche 12	128	22,50 (25,41)	-26,80 (26,97)	130	31,15 (26,78)	-21,02 (32,60)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität hin. Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

Tabelle 4-76: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Domäne Absentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	158	4,48 (15,74)	-	165	2,88 (10,87)	-
Woche 4	147	2,51 (10,38)	-1,26 (17,39)	145	4,18 (12,78)	1,62 (13,08)
Woche 12	137	3,45 (13,20)	0,69 (16,83)	136	2,18 (7,74)	-1,01 (13,37)
Woche 16	118	4,59 (16,28)	0,64 (20,91)	116	4,92 (16,73)	1,80 (19,92)
Woche 24	127	5,45 (15,36)	0,94 (21,53)	128	4,25 (14,69)	2,39 (15,53)
Domäne Präsentismus des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	155	42,26 (26,88)	-	164	40,24 (25,62)	-

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 4	147	18,44 (22,35)	-22,99 (29,39)	145	27,52 (24,65)	-12,15 (26,94)
Woche 12	136	16,40 (20,75)	-23,74 (30,53)	136	22,65 (23,26)	-18,20 (27,18)
Woche 16	117	14,44 (19,98)	-26,41 (31,02)	114	25,35 (28,63)	-16,10 (32,56)
Woche 24	127	13,15 (19,95)	-26,79 (31,40)	127	21,50 (26,49)	-15,80 (28,30)
Domäne Gesamtverlust der Arbeitsproduktivität des Endpunkts Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	155	43,25 (27,43)	-	164	41,14 (26,12)	-
Woche 4	147	20,29 (23,75)	-22,00 (29,83)	145	30,08 (26,24)	-10,81 (28,20)
Woche 12	136	18,01 (22,49)	-23,12 (31,69)	136	23,75 (24,51)	-18,11 (27,91)
Woche 16	117	17,60 (23,02)	-24,65 (33,76)	114	26,89 (29,43)	-15,62 (32,09)
Woche 24	127	18,02 (23,40)	-23,35 (32,86)	127	23,30 (27,79)	-14,82 (28,66)
Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung des Endpunkts Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)						
Baseline	224	47,46 (29,04)	-	223	49,15 (28,83)	-
Woche 4	217	23,36 (24,65)	-24,61 (29,72)	206	31,84 (26,35)	-17,40 (28,19)
Woche 12	212	18,92 (22,88)	-28,67 (31,31)	189	26,40 (26,07)	-23,98 (29,08)
Woche 16	199	17,24 (22,61)	-30,45 (31,43)	172	28,20 (27,92)	-22,19 (31,76)
Woche 24	197	15,99 (22,49)	-30,82 (32,10)	178	25,06 (27,99)	-24,32 (31,20)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verringerung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität hin. Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

In der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-73) mit Daten aus SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, und DAYLIGHT verringerte sich der mittlere WPAI-Wert in der Domäne Absentismus durch Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 0,82 Punkte auf der Skala des WPAI im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm erhöhte sich der mittlere Wert auf der Skala des WPAI in der Domäne Absentismus hingegen um durchschnittlich 0,54 Punkte im Vergleich zu Baseline. Im Fezolinetant-Arm trat somit eine Reduktion, im Placebo-Arm trat ein Anstieg im Vergleich zu Baseline auf.

Weiterhin verringerte sich in der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-73) der mittlere WPAI-Wert in der Domäne Präsentismus durch Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 25,42 Punkte auf der Skala des WPAI im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte sich der mittlere Wert auf der Skala des WPAI in der Domäne Präsentismus um durchschnittlich 17,91 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Reduktion im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm.

In der Domäne Gesamtverlust der Arbeitsproduktivität verringerte sich in der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-73) der mittlere WPAI-Wert durch Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 25,28 Punkte auf der Skala des WPAI im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte

sich der mittlere Wert auf der Skala des WPAI in der Domäne Gesamtverlust der Arbeitsproduktivität um durchschnittlich 16,82 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Reduktion im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm.

In der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-73) verringerte sich der mittlere WPAI-Wert in der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung durch Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 26,77 Punkte auf der Skala des WPAI im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte sich der mittlere Wert auf der Skala des WPAI in der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung um durchschnittlich 21,27 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Reduktion im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm.

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

Der Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.4 Lebensqualität

4.3.1.3.4.1 Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) – RCT

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 DAYLIGHT)	Definition Der Menopause-specific Quality of Life (MENQOL)-Fragebogen erfasst die menopausale Lebensqualität anhand von 29 Fragen, die in vier einzeln bewertete Domänen unterteilt sind (Hilditch et al., 1996; Lewis et al., 2005). Der Fragebogen wird von der Patientin selbst ausgefüllt und erfasst dabei, ob die Beschwerden in der genannten Zeitspanne auftraten und falls ja, anhand einer Skala von null (nicht störend) - sechs (extrem störend), in welcher Schwere. Die Punktzahl für jede Domäne reicht von eins - acht und jede Domäne wird separat bewertet. Der Gesamtwert des Fragebogens ist der Mittelwert der

Studie	Operationalisierung																		
	<p>Domänenmittelwerte.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Domäne</th> <th>Ableitung</th> <th>Punktebereich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vasomotorisch</td> <td>Mittelwert der Punktzahl der Fragen 1 - 3</td> <td>1 - 8</td> </tr> <tr> <td>Psychosozial</td> <td>Mittelwert der Punktzahl der Fragen 4 - 10</td> <td>1 - 8</td> </tr> <tr> <td>Physisch</td> <td>Mittelwert der Punktzahl der Fragen 11 - 26</td> <td>1 - 8</td> </tr> <tr> <td>Sexuell</td> <td>Mittelwert der Punktzahl der Fragen 27 - 29</td> <td>1 - 8</td> </tr> <tr> <td>Gesamtwert</td> <td>Mittelwert der Bewertungen in den oben genannten Domänen.</td> <td>1 - 8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Höhere Punktzahlen stehen für stärkere menopausalen Beschwerden. Bei der Veränderung gegenüber dem Baselinewert in jeder der Domänen bedeutet ein negativer Wert (Rückgang im Vergleich zu Baseline) ein besseres Ergebnis, d. h. weniger Beschwerden und somit eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität.</p> <p>Analysen</p> <p>Responderanalyse</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\geq 1,05$ Punkte) im MENQOL (Gesamt und Einzeldomänen) gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p>	Domäne	Ableitung	Punktebereich	Vasomotorisch	Mittelwert der Punktzahl der Fragen 1 - 3	1 - 8	Psychosozial	Mittelwert der Punktzahl der Fragen 4 - 10	1 - 8	Physisch	Mittelwert der Punktzahl der Fragen 11 - 26	1 - 8	Sexuell	Mittelwert der Punktzahl der Fragen 27 - 29	1 - 8	Gesamtwert	Mittelwert der Bewertungen in den oben genannten Domänen.	1 - 8
Domäne	Ableitung	Punktebereich																	
Vasomotorisch	Mittelwert der Punktzahl der Fragen 1 - 3	1 - 8																	
Psychosozial	Mittelwert der Punktzahl der Fragen 4 - 10	1 - 8																	
Physisch	Mittelwert der Punktzahl der Fragen 11 - 26	1 - 8																	
Sexuell	Mittelwert der Punktzahl der Fragen 27 - 29	1 - 8																	
Gesamtwert	Mittelwert der Bewertungen in den oben genannten Domänen.	1 - 8																	
SKYLIGHT-1	Ergebnisse des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) werden zu Woche 12 dargestellt.																		
SKYLIGHT-2	Ergebnisse des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) werden zu Woche 12 dargestellt.																		
SKYLIGHT-4	Ergebnisse des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) werden zu Woche 12, 24 und 52 dargestellt.																		
DAYLIGHT	Ergebnisse des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) werden zu Woche 12 und 24 dargestellt.																		
Meta-Analyse	<p>Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte ($\log(\text{RR})$, $\log(\text{OR})$ und RD) und Varianzen berechnet.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>																		
Abkürzungen: MENQOL: Menopause-specific Quality of Life; Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko																			

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

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt Menopausenspezifische Lebensqualität wurde mit Hilfe des validierten Fragebogens MENQOL ermittelt. Es liegen keine Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-79: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	1033	503 (48,7 %)	1028	398 (38,7 %)	1,21 [1,10 – 1,33]	1,67 [1,38 – 2,01]	0,11 [0,07 – 0,15]	< 0,001
SKYLIGHT-1	142	69 (48,6 %)	148	49 (33,1 %)	1,31 [0,99 – 1,74]	2,34 [1,37 – 3,99]	0,17 [0,06 – 0,27]	0,059
SKYLIGHT-2	145	74 (51,0 %)	147	56 (38,1 %)	1,31 [1,02 – 1,68]	1,84 [1,13 – 2,99]	0,14 [0,03 – 0,25]	0,034
SKYLIGHT-4	522	225 (43,1 %)	510	199 (39,0 %)	1,08 [0,94 – 1,23]	1,32 [1,02 – 1,72]	0,06 [0,00 – 0,12]	0,276
DAYLIGHT	224	135 (60,3 %)	223	94 (42,2 %)	1,39 [1,16 – 1,66]	2,16 [1,46 – 3,21]	0,17 [0,09 – 0,26]	< 0,001
Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
Meta-Analyse	746	332 (44,5 %)	733	282 (38,5 %)	1,13 [1,01 – 1,26]	1,41 [1,13 – 1,76]	0,07 [0,02 – 0,12]	0,032
SKYLIGHT-4	522	207 (39,7 %)	510	188 (36,9 %)	1,04 [0,91 – 1,19]	1,27 [0,97 – 1,67]	0,05 [-0,01 – 0,10]	0,555
DAYLIGHT	224	125 (55,8 %)	223	94 (42,2 %)	1,31 [1,09 – 1,58]	1,74 [1,19 – 2,55]	0,13 [0,04 – 0,22]	0,004
Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 52								
SKYLIGHT-4	522	195 (37,4 %)	510	156 (30,6 %)	1,22 [1,04 – 1,44]	1,49 [1,13 – 1,95]	0,08 [0,03 – 0,14]	0,015
Verbesserung der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	1033	659 (63,8 %)	1028	483 (47,0 %)	1,35 [1,25 – 1,45]	2,11 [1,76 – 2,53]	0,17 [0,13 – 0,22]	< 0,001
SKYLIGHT-1	142	91 (64,1 %)	148	55 (37,2 %)	1,73 [1,37 – 2,19]	3,37 [2,05 – 5,55]	0,28 [0,17 – 0,39]	< 0,001
SKYLIGHT-2	145	94 (64,8 %)	147	76 (51,7 %)	1,23 [1,01 – 1,49]	1,80 [1,11 – 2,91]	0,14 [0,03 – 0,25]	0,035
SKYLIGHT-4	522	317 (60,7 %)	510	250 (49,0 %)	1,25	1,72	0,12	< 0,001

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
					[1,12 – 1,38]	[1,33 – 2,22]	[0,07 – 0,18]	
DAYLIGHT	224	157 (70,1 %)	223	102 (45,7 %)	1,53 [1,30 – 1,81]	2,84 [1,91 – 4,22]	0,24 [0,16 – 0,33]	< 0,001
Verbesserung der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
Meta-Analyse	746	462 (61,9 %)	733	366 (49,9 %)	1,27 [1,16 – 1,38]	1,71 [1,38 – 2,12]	0,12 [0,08 – 0,17]	< 0,001
SKYLIGHT-4	522	311 (59,6 %)	510	253 (49,6 %)	1,23 [1,11 – 1,37]	1,58 [1,22 – 2,04]	0,11 [0,05 – 0,16]	< 0,001
DAYLIGHT	224	151 (67,4 %)	223	113 (50,7 %)	1,35 [1,16 – 1,57]	2,05 [1,39 – 3,04]	0,17 [0,08 – 0,26]	< 0,001
Verbesserung der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 52								
SKYLIGHT-4	522	266 (51,0 %)	510	212 (41,6 %)	1,24 [1,09 – 1,42]	1,50 [1,17 – 1,93]	0,10 [0,04 – 0,16]	0,001
Verbesserung der psychosozialen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	1033	357 (34,6 %)	1028	335 (32,6 %)	1,02 [0,91 – 1,15]	1,19 (0,97 – 1,47]	0,03 [-0,01 – 0,06]	0,701
SKYLIGHT-1	142	49 (34,5 %)	148	41 (27,7 %)	1,25 [0,88 – 1,76]	1,49 [0,82 – 2,70]	0,06 [-0,03 – 0,15]	0,212
SKYLIGHT-2	145	54 (37,2 %)	147	49 (33,3 %)	0,97 [0,73 – 1,29]	1,28 [0,75 – 2,20]	0,04 [-0,06 – 0,14]	0,849
SKYLIGHT-4	522	149 (28,5 %)	510	167 (32,7 %)	0,87 [0,73 – 1,05]	0,90 [0,66 – 1,22]	-0,02 [-0,06 – 0,03]	0,144
DAYLIGHT	224	105 (46,9 %)	223	78 (35,0 %)	1,18 [0,97 – 1,44]	1,79 [1,16 – 2,76]	0,11 [0,03 – 0,19]	0,098
Verbesserung der psychosozialen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
Meta-Analyse	746	262 (35,1 %)	733	221 (30,2 %)	1,17 [1,02 – 1,34]	1,45 [1,13 – 1,86]	0,06 [0,02 – 0,11]	0,026
SKYLIGHT-4	522	159 (30,5 %)	510	144 (28,2 %)	1,08 [0,89 – 1,30]	1,33 [0,98 – 1,80]	0,05 [0,00 – 0,10]	0,433
DAYLIGHT	224	103 (46,0 %)	223	77 (34,5 %)	1,28 [1,05 – 1,56]	1,71 [1,13 – 2,60]	0,11 [0,03 – 0,19]	0,017
Verbesserung der psychosozialen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 52								
SKYLIGHT-4	522	116 (22,2 %)	510	128 (25,1 %)	0,89 [0,71 – 1,10]	0,94 [0,68 – 1,29]	-0,01 [-0,05 – 0,04]	0,278
Verbesserung der physischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	1033	388 (37,6 %)	1028	322 (31,3 %)	1,22 [1,08 – 1,37]	1,52 [1,24 – 1,87]	0,07 [0,04 – 0,11]	0,001
SKYLIGHT-1	142	56 (39,4 %)	148	44 (29,7 %)	1,33 [0,96 – 1,83]	1,61 [0,92 – 2,83]	0,08 [-0,02 – 0,18]	0,084
SKYLIGHT-2	145	59 (40,7 %)	147	53 (36,1 %)	1,20 [0,92 – 1,55]	1,45 [0,87 – 2,41]	0,07 [-0,03 – 0,18]	0,176

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
SKYLIGHT-4	522	166 (31,8 %)	510	151 (29,6 %)	1,07 [0,89 – 1,29]	1,29 [0,96 – 1,74]	0,04 [-0,01 – 0,09]	0,446
DAYLIGHT	224	107 (47,8 %)	223	74 (33,2 %)	1,44 [1,14 – 1,81]	2,11 [1,38 – 3,25]	0,14 [0,06 – 0,22]	0,002
Verbesserung der physischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
Meta-Analyse	746	249 (33,4 %)	733	218 (29,7 %)	1,13 [0,98 – 1,31]	1,33 [1,04 – 1,70]	0,05 [0,00 – 0,09]	0,093
SKYLIGHT-4	522	156 (29,9 %)	510	151 (29,6 %)	1,01 [0,84 – 1,22]	1,15 [0,85 – 1,56]	0,02 [-0,03 – 0,07]	0,922
DAYLIGHT	224	93 (41,5 %)	223	67 (30,0 %)	1,36 [1,07 – 1,71]	1,75 [1,15 – 2,65]	0,11 [0,03 – 0,20]	0,011
Verbesserung der physischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 52								
SKYLIGHT-4	522	134 (25,7 %)	510	121 (23,7 %)	1,08 [0,87 – 1,34]	1,24 [0,91 – 1,69]	0,04 [-0,01 – 0,08]	0,469
Verbesserung der sexuellen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse	1033	310 (30,0 %)	1028	275 (26,8 %)	1,13 [1,01 – 1,27]	1,30 [1,05 – 1,62]	0,04 [0,01 – 0,08]	0,039
SKYLIGHT-1	142	41 (28,9 %)	148	35 (23,6 %)	1,35 [0,97 – 1,87]	1,66 [0,91 – 3,03]	0,08 [-0,01 – 0,17]	0,073
SKYLIGHT-2	145	44 (30,3 %)	147	41 (27,9 %)	1,28 [0,92 – 1,79]	1,20 [0,69 – 2,11]	0,03 [-0,06 – 0,13]	0,141
SKYLIGHT-4	522	141 (27,0 %)	510	134 (26,3 %)	1,02 [0,87 – 1,21]	1,18 [0,86 – 1,62]	0,02 [-0,02 – 0,07]	0,775
DAYLIGHT	224	84 (37,5 %)	223	65 (29,1 %)	1,18 [0,94 – 1,50]	1,45 [0,94 – 2,25]	0,07 [-0,01 – 0,15]	0,157
Verbesserung der sexuellen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
Meta-Analyse	746	218 (29,2 %)	733	185 (25,2 %)	1,12 [0,98 – 1,29]	1,35 [1,04 – 1,75]	0,05 [0,01 – 0,09]	0,104
SKYLIGHT-4	522	137 (26,2 %)	510	121 (23,7 %)	1,10 [0,92 – 1,31]	1,33 [0,97 – 1,84]	0,04 [-0,01 – 0,09]	0,305
DAYLIGHT	224	81 (36,2 %)	223	64 (28,7 %)	1,18 [0,93 – 1,49]	1,39 [0,89 – 2,16]	0,06 [-0,02 – 0,14]	0,179
Verbesserung der sexuellen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 52								
SKYLIGHT-4	522	104 (19,9 %)	510	101 (19,8 %)	1,01 [0,79 – 1,29]	1,12 [0,80 – 1,57]	0,01 [-0,03 – 0,06]	0,962
Patientinnen mit einem fehlenden Baselinewert werden ausgeschlossen. Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.								
a: p-Wert basiert auf dem RR								
RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und Baselinemessung als Kovariate.								
OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit der Behandlungsgruppe und dem Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und Baselinemessung als Kovariate.								

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
<p>RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit der Behandlungsgruppe und dem Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und der Baselinemessung als Kovariate.</p> <p>Falls ein Modell nicht konvergierte, wurde ein vereinfachtes Modell mit nur der Behandlungsgruppe als Faktor durchgeführt.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>								

In der Meta-Analyse 12W verbesserte sich bei 503/ 1033 Patientinnen (48,7 %) im Fezolinetant-Arm der MENQOL-Gesamtscore um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm trat eine Verbesserung des MENQOL-Gesamtscores um mindestens 15 % bei 398/ 1028 Patientinnen (38,7 %) auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,21 [95 %-KI: 1,10 – 1,33], p-Wert: < 0,001) vor. Die Ergebnisse zur Verbesserung des MENQOL-Gesamtscores um mindestens 15 % aus der Meta-Analyse 24W (mit Daten aus SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT) bestätigen den anhaltenden und konsistenten Effekt der Verbesserung durch Fezolinetant (RR: 1,13 [95 %-KI: 1,01 – 1,26], p-Wert: 0,032). Weiterhin bestätigen die Ergebnisse der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen den statistisch signifikant höheren Anteil an Patientinnen im Fezolinetant-Arm mit einer Verbesserung des MENQOL-Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zum Placebo-Arm.

In der Meta-Analyse 12W verbesserte sich bei 659/ 1033 Patientinnen (63,8 %) im Fezolinetant-Arm der MENQOL-Wert in der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm trat eine Verbesserung des MENQOL-Werts in der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % bei 483/ 1028 Patientinnen (47,0 %) auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,35 [95 %-KI: 1,25 - 1,45], p-Wert: < 0,001) vor. Die Ergebnisse zur Verbesserung des MENQOL-Werts in der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % aus der Meta-Analyse 24W (mit Daten aus SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT) bestätigen den anhaltenden und konsistenten Effekt der Verbesserung durch Fezolinetant (RR: 1,27 [95 %-KI: 1,16 - 1,38], p-Wert: < 0,001). Weiterhin bestätigen die Ergebnisse der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen den statistisch signifikant höheren Anteil an Patientinnen mit einer Verbesserung des MENQOL-Werts in der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % im Fezolinetant-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm.

Außerdem hatte in der Meta-Analyse 12W im Fezolinetant-Arm ein höherer Anteil an Patientinnen eine Verbesserung um mindestens 15 % in den MENQOL-Werten in der psychosozialen Domäne im Vergleich zum Placebo-Arm, was jedoch nicht statistisch signifikant war. In der Meta-Analyse 24W (RR: 1,17 [95 %-KI: 1,02 – 1,34], p-Wert: 0,026) und der DAYLIGHT-Studie nach 24 Wochen (RR: 1,28 [95 %KI: 1,05 – 1,56], p-Wert: 0,017)

liegt bei der Verbesserung in den MENQOL-Werten der psychosozialen Domäne um mindestens 15 % ein statistisch signifikanter Vorteil von Fezolinetant im Vergleich zu Placebo vor.

Bei den Verbesserungen der MENQOL-Werte in der physischen Domäne zeigte sich in der Meta-Analyse 12W zwischen den beiden Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,22 [95 %-KI: 1,08 – 1,37], p-Wert: 0,001). Die Ergebnisse der Einzelstudien DAYLIGHT und SKYLIGHT-4 nach 24 und 52 Wochen bestätigen den statistisch signifikant höheren Anteil an Patientinnen mit einer Verbesserung der MENQOL-Werte in der physischen Domäne um mindestens 15 % im Fezolinetant-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm.

Auch bei den MENQOL-Werten in der sexuellen Domäne zeigte sich in der Meta-Analyse 12W zwischen den beiden Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,13 [95 %-KI: 1,01 – 1,27], p-Wert: 0,039). Die Ergebnisse der Meta-Analyse 24W (mit Daten aus SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT) und der Studie SKYLIGHT-4 nach 24 und 52 Wochen bestätigen den höheren Anteil an Patientinnen im Fezolinetant-Arm mit einer Verbesserung der MENQOL-Werte in der sexuellen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zum Placebo-Arm, sind jedoch nicht statistisch signifikant.

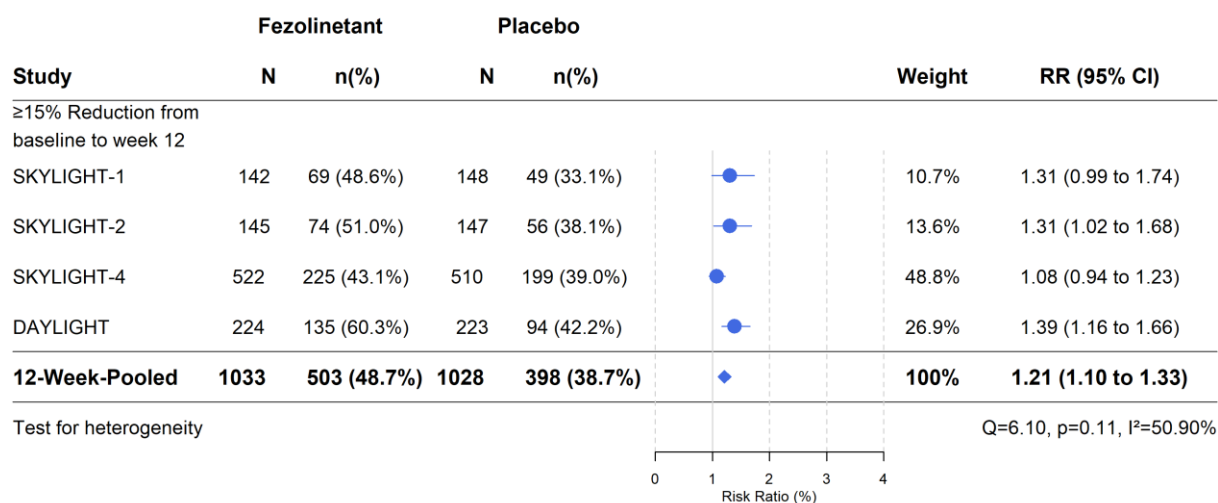


Abbildung 4-46: Forest Plot des Gesamtscores des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

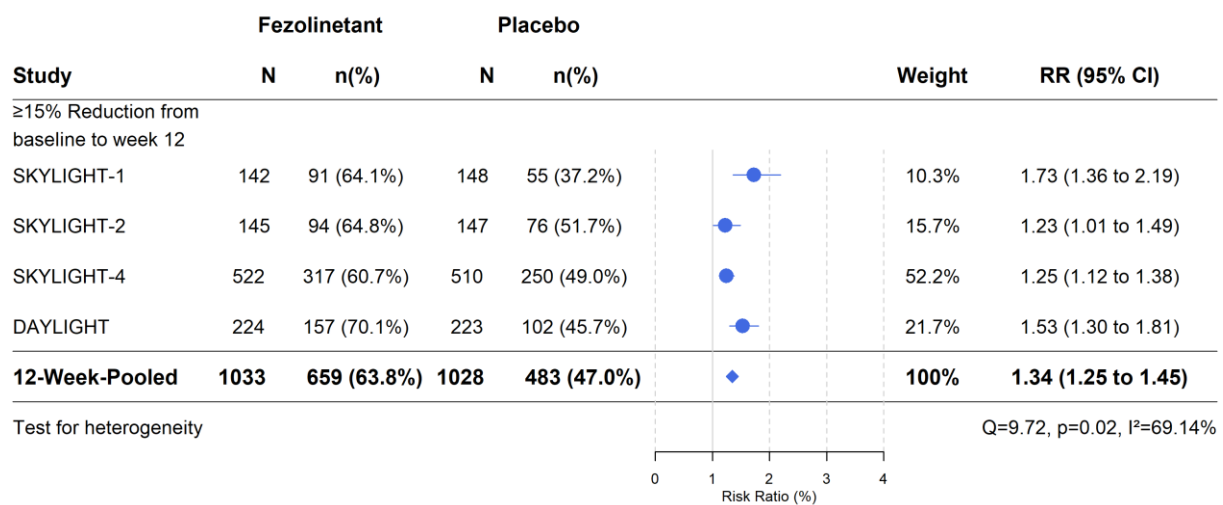


Abbildung 4-47: Forest Plot der vasomotorischen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

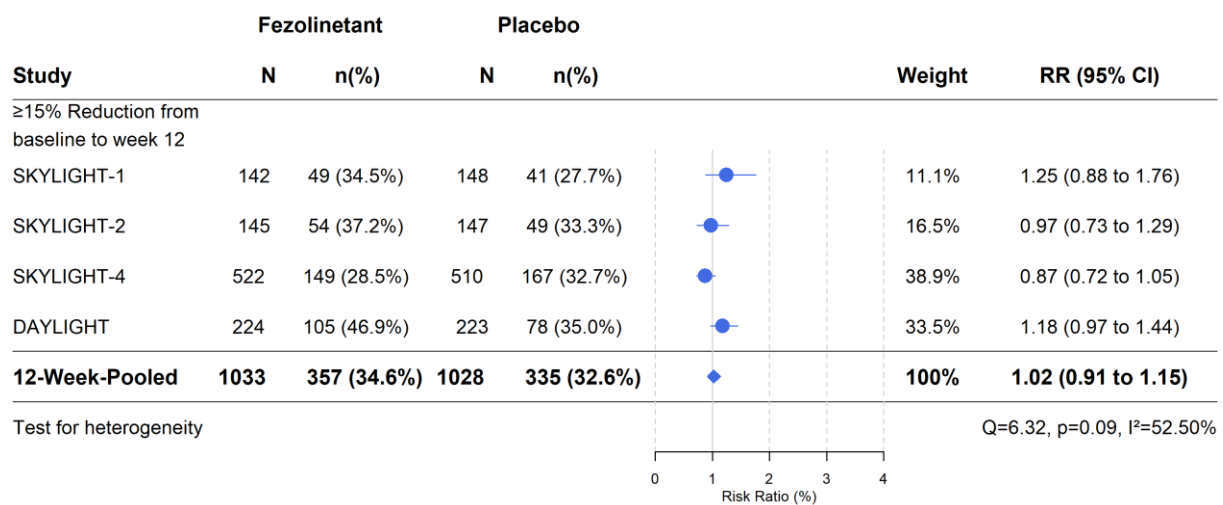


Abbildung 4-48: Forest Plot der psychosozialen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

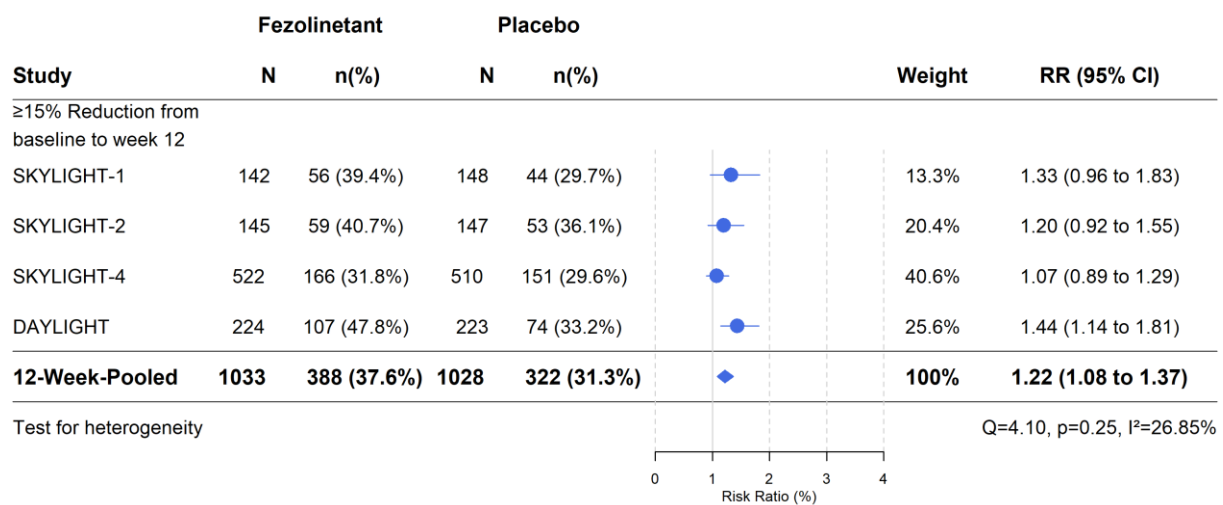


Abbildung 4-49: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

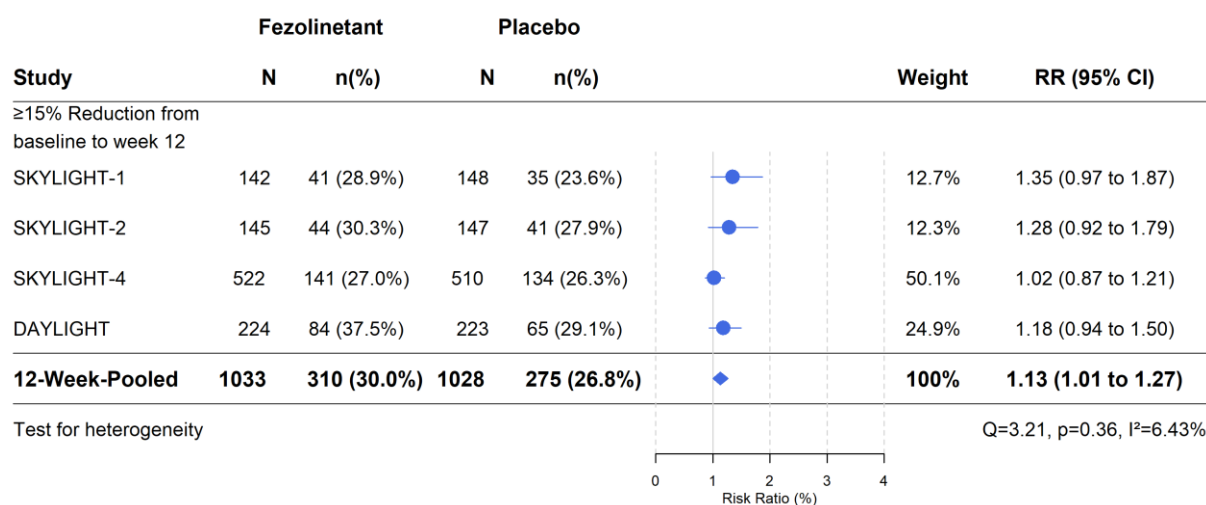


Abbildung 4-50: Forest Plot der sexuellen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

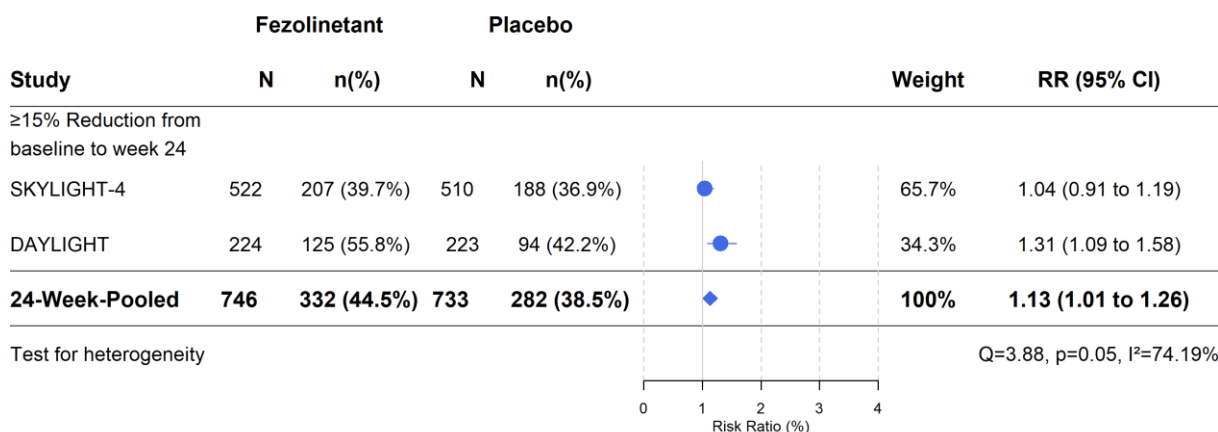


Abbildung 4-51: Forest Plot des Gesamtscores des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

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

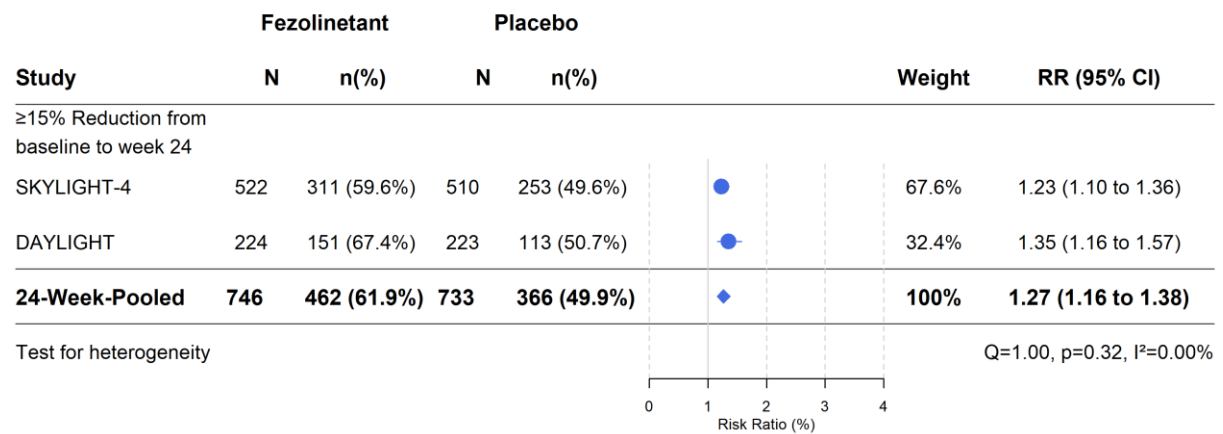


Abbildung 4-52: Forest Plot der vasomotorischen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

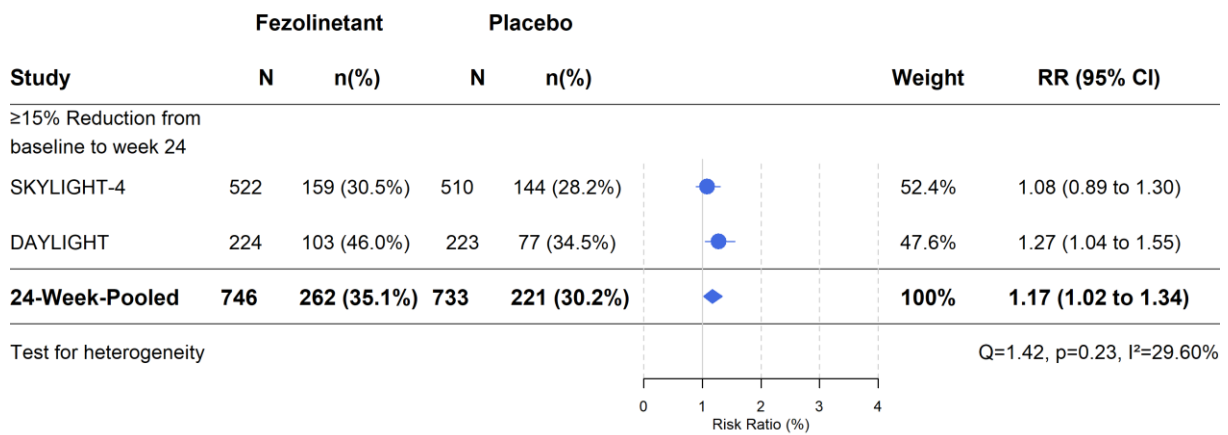


Abbildung 4-53: Forest Plot der psychosozialen Domäne des Endpunkts Menopausenspezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

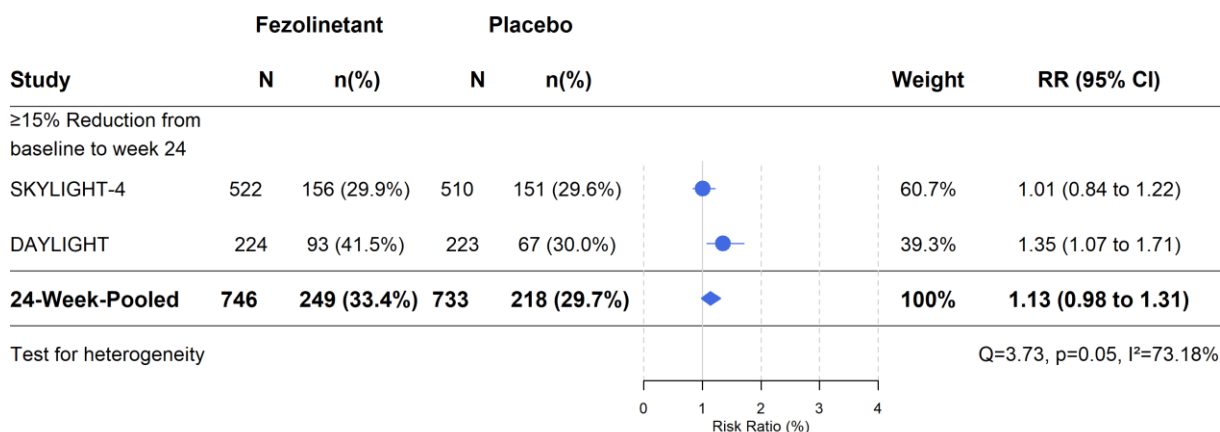


Abbildung 4-54: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

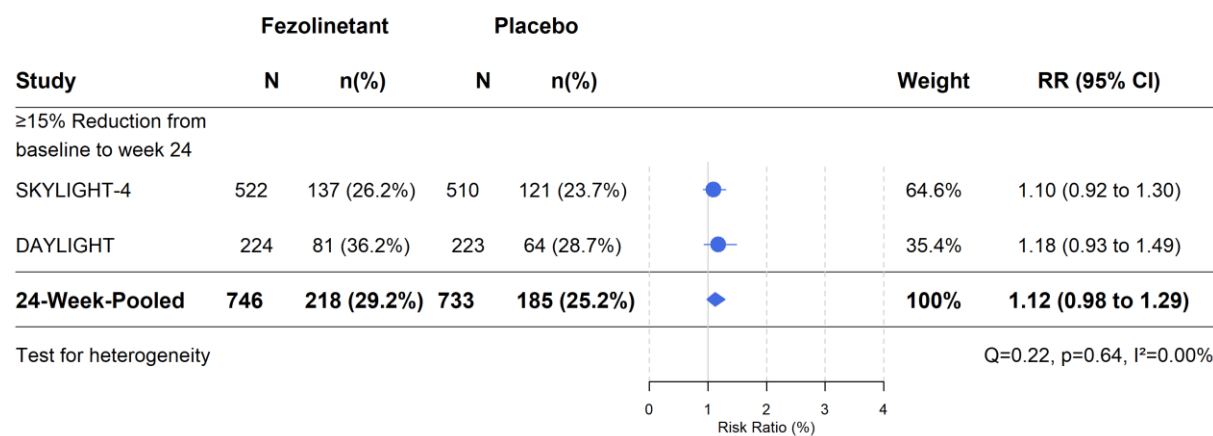


Abbildung 4-55: Forest Plot der sexuellen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-80: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Gesamtscore der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	1033	4,15 (1,36)	-	1028	4,24 (1,35)	-
Woche 4	969	2,93 (1,29)	-1,25 (1,23)	948	3,36 (1,34)	-0,89 (1,20)
Woche 12	932	2,87 (1,29)	-1,28 (1,26)	872	3,23 (1,40)	-1,01 (1,34)
Vasomotorische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	1033	6,23 (1,54)	-	1028	6,31 (1,54)	-
Woche 4	969	3,98 (1,96)	-2,27 (2,05)	948	4,95 (1,94)	-1,39 (1,93)
Woche 12	932	3,72 (1,97)	-2,52 (2,12)	872	4,49 (2,12)	-1,82 (2,09)
Psychosoziale Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	1033	3,27 (1,78)	-	1028	3,36 (1,76)	-
Woche 4	969	2,43 (1,55)	-0,87 (1,54)	948	2,65 (1,63)	-0,72 (1,53)
Woche 12	932	2,35 (1,51)	-0,92 (1,59)	872	2,61 (1,62)	-0,75 (1,72)
Physische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	1033	3,62 (1,56)	-	1028	3,71 (1,59)	-
Woche 4	969	2,72 (1,38)	-0,92 (1,31)	948	2,94 (1,42)	-0,76 (1,34)
Woche 12	932	2,74 (1,37)	-0,88 (1,32)	872	2,96 (1,47)	-0,75 (1,47)
Sexuelle Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	1033	3,47 (2,32)	-	1028	3,58 (2,37)	-
Woche 4	969	2,58 (1,98)	-0,94 (1,85)	948	2,89 (2,21)	-0,71 (1,90)
Woche 12	932	2,69 (2,09)	-0,80 (1,93)	872	2,86 (2,18)	-0,73 (2,05)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.						
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

Tabelle 4-81: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für die Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 24W)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 752)			Placebo (N = 741)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Gesamtscore der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	746	4,08 (1,34)	-	733	4,17 (1,33)	-
Woche 4	704	2,90 (1,27)	-1,22 (1,15)	679	3,25 (1,30)	-0,94 (1,15)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 752)			Placebo (N = 741)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 12	676	2,84 (1,27)	-1,25 (1,19)	616	3,11 (1,38)	-1,07 (1,34)
Woche 24	627	2,78 (1,29)	-1,31 (1,31)	562	3,02 (1,34)	-1,17 (1,32)
Vasomotorische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	746	6,11 (1,53)	-	733	6,17 (1,59)	-
Woche 4	704	3,85 (1,97)	-2,29 (2,03)	679	4,77 (1,95)	-1,44 (1,97)
Woche 12	676	3,61 (1,97)	-2,51 (2,13)	616	4,27 (2,12)	-1,89 (2,14)
Woche 24	627	3,52 (1,97)	-2,64 (2,14)	562	4,06 (2,08)	-2,11 (2,20)
Psychosoziale Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	746	3,21 (1,74)	-	733	3,33 (1,73)	-
Woche 4	704	2,44 (1,53)	-0,81 (1,46)	679	2,60 (1,61)	-0,76 (1,46)
Woche 12	676	2,33 (1,50)	-0,89 (1,53)	616	2,53 (1,58)	-0,83 (1,65)
Woche 24	627	2,27 (1,47)	-0,95 (1,58)	562	2,50 (1,58)	-0,89 (1,63)
Physische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	746	3,56 (1,55)	-	733	3,66 (1,57)	-
Woche 4	704	2,74 (1,37)	-0,85 (1,21)	679	2,89 (1,39)	-0,78 (1,27)
Woche 12	676	2,73 (1,36)	-0,83 (1,24)	616	2,90 (1,43)	-0,79 (1,46)
Woche 24	627	2,68 (1,38)	-0,87 (1,43)	562	2,84 (1,39)	-0,85 (1,38)
Sexuelle Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	746	3,43 (2,29)	-	733	3,51 (2,32)	-
Woche 4	704	2,58 (1,98)	-0,92 (1,77)	679	2,75 (2,11)	-0,77 (1,85)
Woche 12	676	2,67 (2,08)	-0,77 (1,80)	616	2,74 (2,07)	-0,76 (2,06)
Woche 24	627	2,65 (2,09)	-0,80 (1,98)	562	2,69 (2,03)	-0,83 (2,15)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der menopausalen Beschwerden hin. Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

Tabelle 4-82: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Gesamtscore der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	142	4,29 (1,50)	-	148	4,35 (1,46)	-
Woche 4	128	3,03 (1,31)	-1,27 (1,31)	134	3,61 (1,44)	-0,73 (1,31)
Woche 12	128	2,97 (1,26)	-1,30 (1,41)	126	3,61 (1,46)	-0,74 (1,33)

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

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 142)			Placebo (N = 148)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Vasomotorische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	142	6,39 (1,72)	-	148	6,55 (1,52)	-
Woche 4	128	4,39 (1,80)	-2,03 (2,07)	134	5,46 (1,89)	-1,11 (1,85)
Woche 12	128	3,95 (1,93)	-2,45 (2,15)	126	5,26 (2,15)	-1,30 (1,94)
Psychosoziale Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	142	3,44 (1,92)	-	148	3,37 (1,93)	-
Woche 4	128	2,46 (1,59)	-0,96 (1,68)	134	2,64 (1,70)	-0,64 (1,64)
Woche 12	128	2,39 (1,50)	-0,94 (1,73)	126	2,80 (1,71)	-0,52 (1,82)
Physische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	142	3,76 (1,70)	-	148	3,64 (1,64)	-
Woche 4	128	2,66 (1,49)	-0,96 (1,68)	134	2,89 (1,44)	-0,64 (1,64)
Woche 12	128	2,78 (1,42)	-0,94 (1,73)	126	2,98 (1,53)	-0,52 (1,82)
Sexuelle Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	142	3,58 (2,42)	-	148	3,87 (2,52)	-
Woche 4	128	2,60 (2,05)	-1,07 (1,53)	134	3,42 (2,54)	-0,65 (1,39)
Woche 12	128	2,76 (2,20)	-0,96 (1,54)	126	3,40 (2,43)	-0,55 (1,45)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin. Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

Tabelle 4-83: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 145)			Placebo (N = 149)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Gesamtscore der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	145	4,36 (1,34)	-	147	4,47 (1,34)	-
Woche 4	137	2,98 (1,37)	-1,41 (1,51)	135	3,62 (1,43)	-0,83 (1,35)
Woche 12	128	2,97 (1,38)	-1,41 (1,47)	130	3,42 (1,48)	-1,01 (1,37)
Vasomotorische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	145	6,69 (1,36)	-	147	6,76 (1,26)	-
Woche 4	137	4,29 (2,09)	-2,39 (2,14)	135	5,34 (1,90)	-1,44 (1,79)
Woche 12	128	4,02 (2,00)	-2,63 (2,05)	130	4,75 (2,09)	-1,99 (2,01)
Psychosoziale Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	145	3,45 (1,83)	-	147	3,48 (1,77)	-
Woche 4	137	2,37 (1,61)	-1,11 (1,78)	135	2,87 (1,69)	-0,59 (1,75)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 145)			Placebo (N = 149)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 12	128	2,40 (1,56)	-1,04 (1,76)	130	2,82 (1,69)	-0,62 (1,94)
Physische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	145	3,76 (1,45)	-	147	4,00 (1,62)	-
Woche 4	137	2,70 (1,35)	-1,11 (1,55)	135	3,24 (1,52)	-0,74 (1,61)
Woche 12	128	2,75 (1,38)	-1,05 (1,52)	130	3,23 (1,59)	-0,75 (1,51)
Sexuelle Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	145	3,54 (2,40)	-	147	3,64 (2,43)	-
Woche 4	137	2,56 (1,91)	-1,02 (2,23)	135	3,02 (2,34)	-0,56 (1,96)
Woche 12	128	2,70 (2,06)	-0,91 (2,36)	130	2,88 (2,42)	-0,69 (2,02)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin. Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

Tabelle 4-84: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für die Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 526)			Placebo (N = 515)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Gesamtscore der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	522	3,88 (1,32)	-	510	4,04 (1,31)	-
Woche 4	487	2,81 (1,22)	-1,11 (1,11)	473	3,14 (1,23)	-0,92 (1,13)
Woche 12	464	2,78 (1,27)	-1,12 (1,11)	427	3,02 (1,32)	-1,02 (1,39)
Woche 24	430	2,76 (1,23)	-1,14 (1,21)	384	2,93 (1,24)	-1,12 (1,31)
Woche 52	347	2,63 (1,27)	-1,26 (1,29)	314	2,82 (1,26)	-1,17 (1,37)
Vasomotorische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	522	5,93 (1,62)	-	510	6,01 (1,68)	-
Woche 4	487	3,75 (1,95)	-2,21 (2,04)	473	4,63 (1,97)	-1,42 (1,98)
Woche 12	464	3,56 (1,96)	-2,39 (2,10)	427	4,16 (2,04)	-1,84 (2,09)
Woche 24	430	3,61 (1,94)	-2,38 (2,09)	384	3,97 (1,99)	-2,02 (2,10)
Woche 52	347	3,15 (1,96)	-2,85 (2,10)	314	3,55 (2,08)	-2,37 (2,10)
Psychosoziale Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	522	2,95 (1,67)	-	510	3,15 (1,66)	-
Woche 4	487	2,30 (1,42)	-0,68 (1,32)	473	2,46 (1,51)	-0,72 (1,43)
Woche 12	464	2,27 (1,49)	-0,70 (1,44)	427	2,44 (1,55)	-0,75 (1,72)
Woche 24	430	2,19 (1,42)	-0,77 (1,49)	384	2,39 (1,48)	-0,82 (1,62)
Woche 52	347	2,14 (1,29)	-0,75 (1,61)	314	2,30 (1,45)	-0,81 (1,74)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 526)			Placebo (N = 515)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Physische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	522	3,41 (1,56)	-	510	3,57 (1,58)	-
Woche 4	487	2,66 (1,36)	-0,78 (1,20)	473	2,78 (1,36)	-0,80 (1,28)
Woche 12	464	2,69 (1,40)	-0,72 (1,19)	427	2,83 (1,43)	-0,76 (1,56)
Woche 24	430	2,64 (1,35)	-0,76 (1,39)	384	2,73 (1,35)	-0,86 (1,45)
Woche 52	347	2,56 (1,34)	-0,83 (1,38)	314	2,71 (1,35)	-0,84 (1,52)
Sexuelle Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	522	3,24 (2,26)	-	510	3,43 (2,33)	-
Woche 4	487	2,53 (1,97)	-0,79 (1,69)	473	2,70 (2,09)	-0,74 (1,86)
Woche 12	464	2,59 (2,05)	-0,67 (1,73)	427	2,67 (2,02)	-0,74 (2,12)
Woche 24	430	2,59 (2,04)	-0,67 (1,94)	384	2,64 (2,00)	-0,79 (2,20)
Woche 52	347	2,66 (2,11)	-0,60 (2,04)	314	2,71 (1,95)	-0,66 (2,17)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin. Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

Tabelle 4-85: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für die Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Gesamtscore der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	224	4,53 (1,38)	-	223	4,46 (1,39)	-
Woche 4	217	3,11 (1,38)	-1,45 (1,24)	206	3,51 (1,44)	-0,97 (1,19)
Woche 12	212	2,97 (1,29)	-1,55 (1,34)	189	3,30 (1,50)	-1,17 (1,23)
Woche 16	199	2,92 (1,32)	-1,56 (1,28)	172	3,33 (1,51)	-1,14 (1,31)
Woche 24	197	2,84 (1,40)	-1,68 (1,50)	178	3,22 (1,55)	-1,26 (1,34)
Vasomotorische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	224	6,54 (1,31)	-	223	6,52 (1,35)	-
Woche 4	217	4,07 (2,01)	-2,47 (2,01)	206	5,09 (1,92)	-1,46 (1,93)
Woche 12	212	3,72 (2,00)	-2,80 (2,20)	189	4,52 (2,27)	-2,01 (2,25)
Woche 16	199	3,58 (2,08)	-2,92 (2,19)	172	4,48 (2,25)	-2,07 (2,27)
Woche 24	197	3,34 (2,03)	-3,20 (2,24)	178	4,25 (2,28)	-2,30 (2,39)
Psychosoziale Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	224	3,80 (1,89)	-	223	3,75 (1,88)	-
Woche 4	217	2,74 (1,75)	-1,10 (1,73)	206	2,93 (1,82)	-0,84 (1,52)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Woche 12	212	2,48 (1,52)	-1,30 (1,71)	189	2,74 (1,66)	-1,00 (1,48)
Woche 16	199	2,46 (1,53)	-1,29 (1,58)	172	2,79 (1,74)	-0,98 (1,74)
Woche 24	197	2,46 (1,58)	-1,33 (1,75)	178	2,75 (1,76)	-1,03 (1,66)
Physische Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	224	3,91 (1,54)	-	223	3,88 (1,55)	-
Woche 4	217	2,92 (1,41)	-1,01 (1,22)	206	3,15 (1,45)	-0,75 (1,23)
Woche 12	212	2,81 (1,27)	-1,08 (1,33)	189	3,04 (1,43)	-0,86 (1,21)
Woche 16	199	2,82 (1,35)	-1,04 (1,30)	172	3,13 (1,54)	-0,80 (1,32)
Woche 24	197	2,77 (1,42)	-1,12 (1,50)	178	3,06 (1,48)	-0,82 (1,21)
Sexuelle Domäne der Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)						
Baseline	224	3,88 (2,36)	-	223	3,70 (2,30)	-
Woche 4	217	2,70 (2,00)	-1,20 (1,94)	206	2,87 (2,14)	-0,84 (1,82)
Woche 12	212	2,85 (2,14)	-1,00 (1,95)	189	2,91 (2,18)	-0,82 (1,90)
Woche 16	199	2,84 (2,16)	-0,98 (1,85)	172	2,93 (2,18)	-0,69 (1,89)
Woche 24	197	2,79 (2,19)	-1,08 (2,07)	178	2,80 (2,07)	-0,90 (2,05)
Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.						
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung						

In der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-80) mit Daten aus SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT verringerte sich der mittlere MENQOL-Gesamtscore durch Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 1,28 Punkte auf der Skala des MENQOL im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte sich die mittlere Punktzahl auf der Skala des MENQOL um durchschnittlich 1,01 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Reduktion im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm. Der deskriptive Verlauf der Veränderung im Vergleich zu Baseline ist zusätzlich in Abbildung 4-56 - Abbildung 4-67 dargestellt.

In der Meta-Analyse 12W (Tabelle 4-80) mit Daten aus SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT verringerte sich der mittlere MENQOL-Wert der vasomotorischen Domäne durch Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 2,52 Punkte auf der Skala des MENQOL im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm reduzierte sich die mittlere Punktzahl auf der Skala der vasomotorischen Domäne des MENQOL um durchschnittlich 1,82 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Reduktion im Fezolinetant-Arm war somit höher als im Placebo-Arm. Der deskriptive Verlauf der Veränderung im Vergleich zu Baseline ist zusätzlich in Abbildung 4-56 - Abbildung 4-67 dargestellt.

Die Ergebnisse der psychosozialen, physischen und sexuellen Domäne zeigten in der Meta-Analyse 12W ebenfalls deutlichere Reduktionen der mittleren Punktzahlen auf den Skalen des MENQOL im Fezolinetant-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Da die Ergebnisse dieser Domänen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wird der deskriptive Verlauf der Veränderung im Vergleich zu Baseline hier nicht detaillierter analysiert oder graphisch dargestellt.

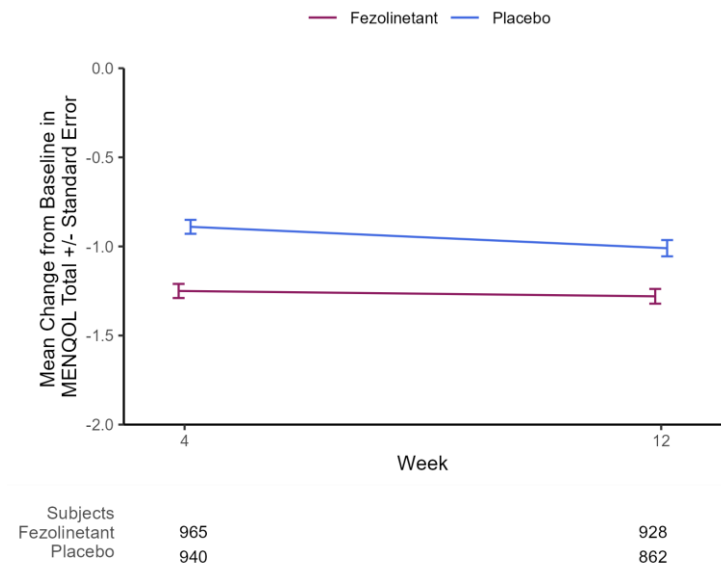


Abbildung 4-56: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

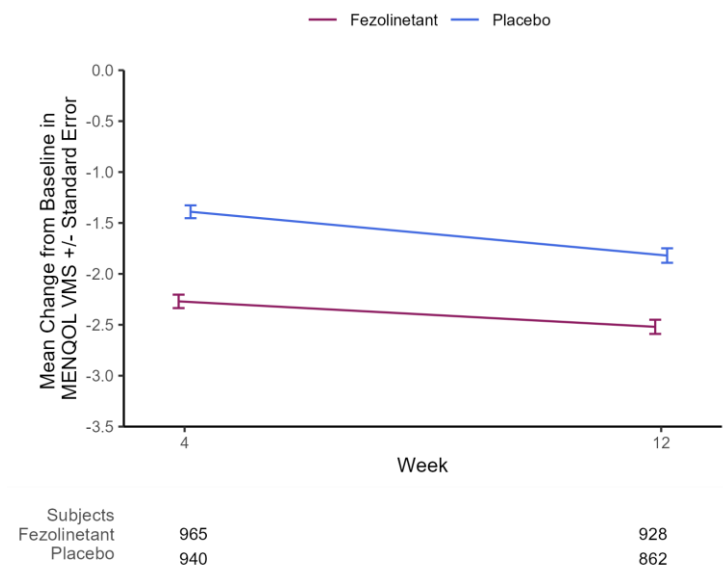


Abbildung 4-57: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 12W)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

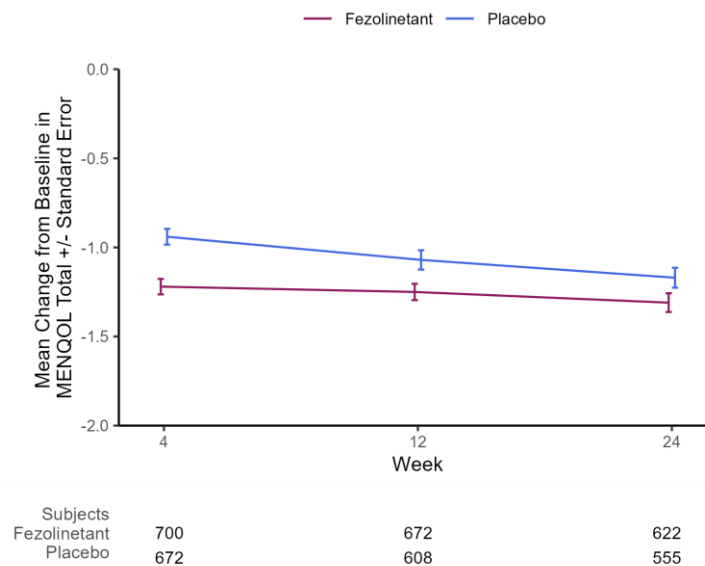


Abbildung 4-58: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 24W)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

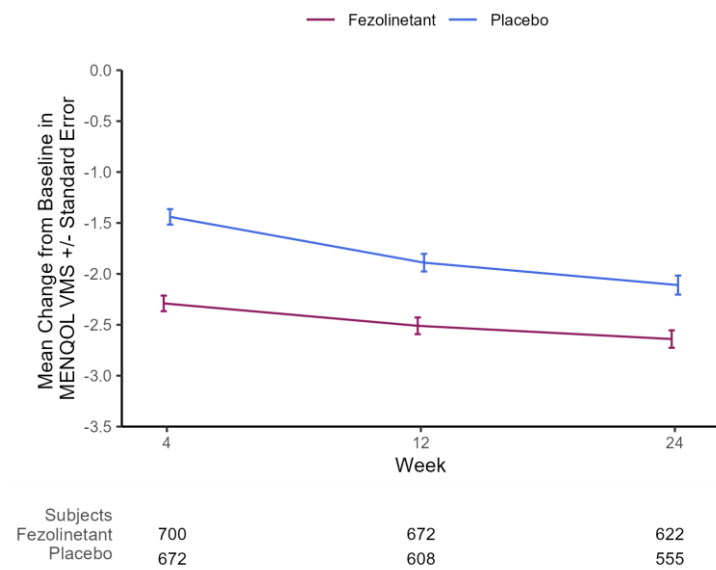


Abbildung 4-59: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse 24W)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

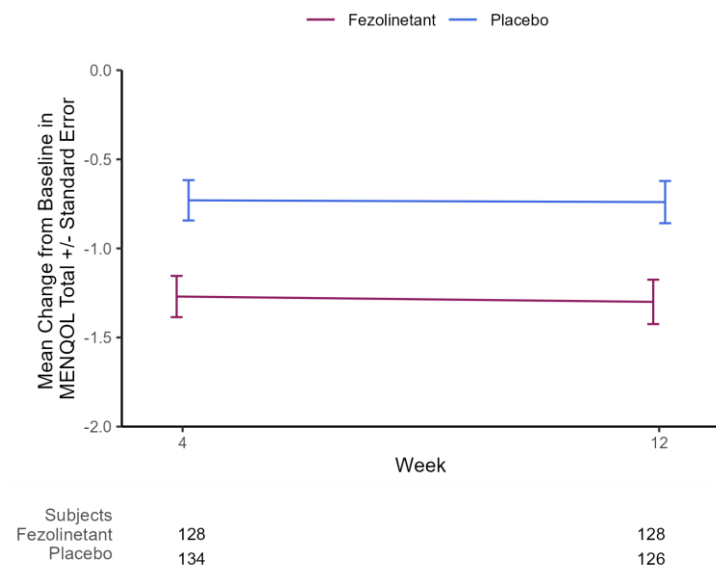


Abbildung 4-60: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

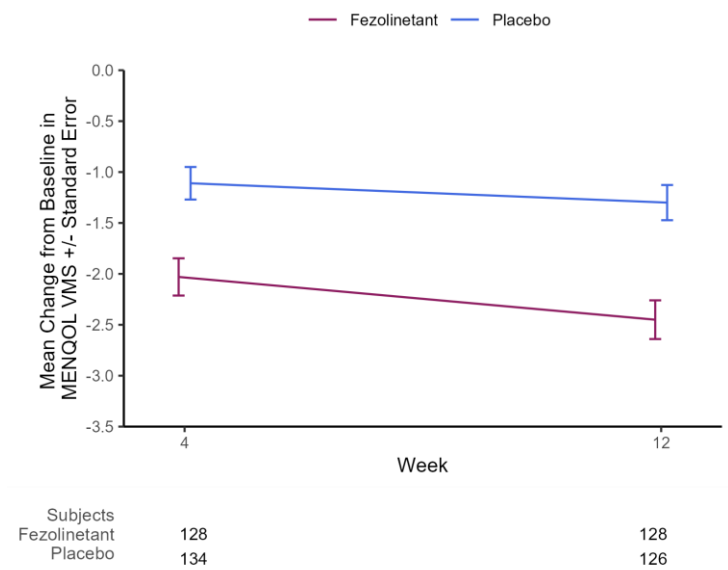


Abbildung 4-61: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

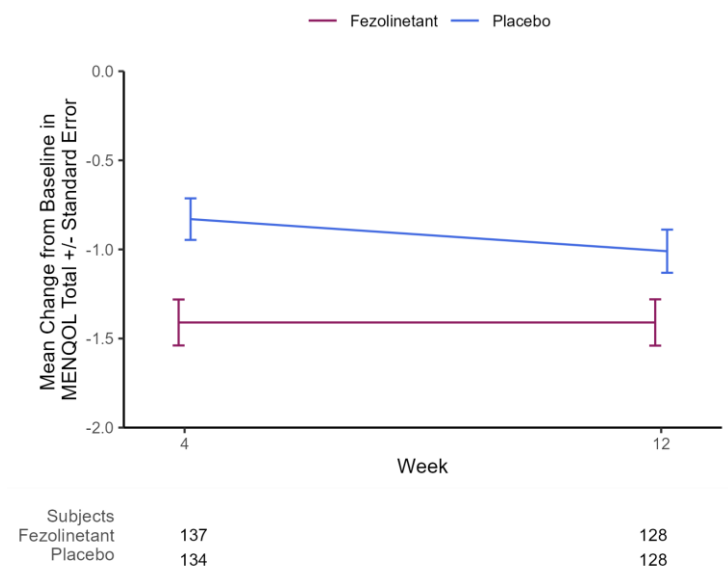


Abbildung 4-62: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

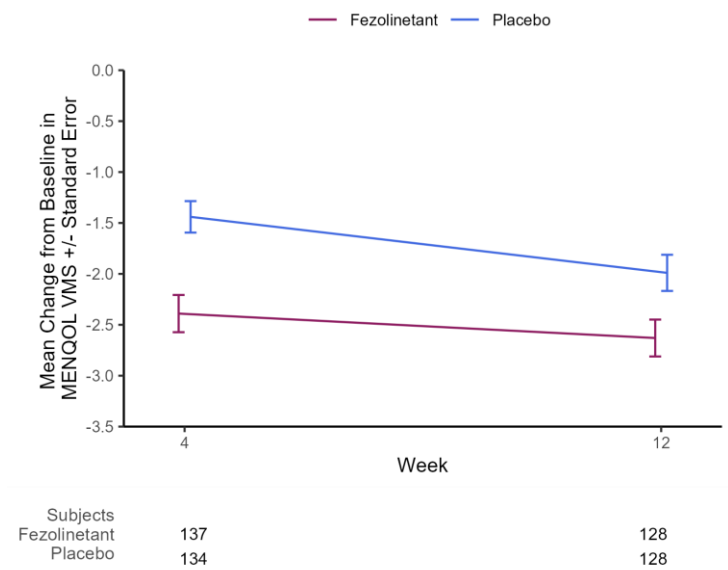


Abbildung 4-63: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-2)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

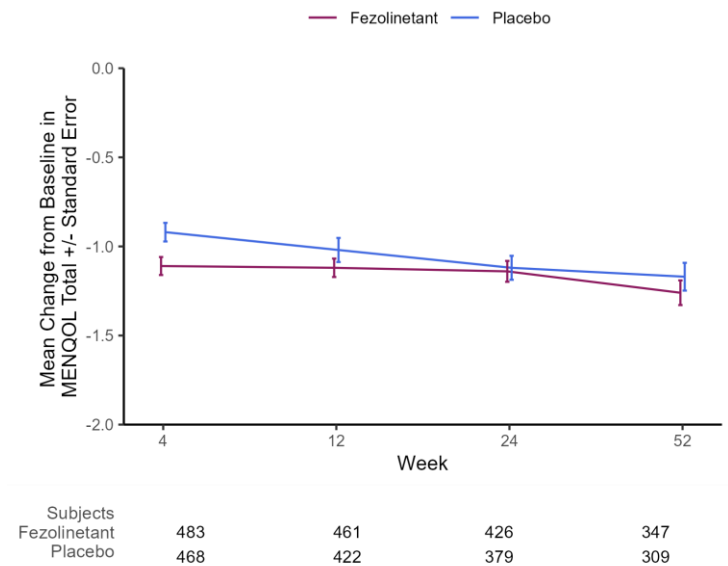


Abbildung 4-64: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

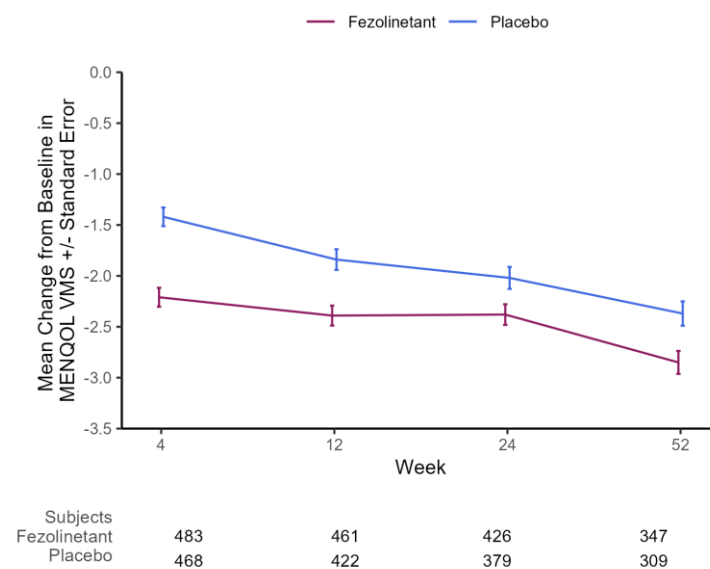


Abbildung 4-65: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

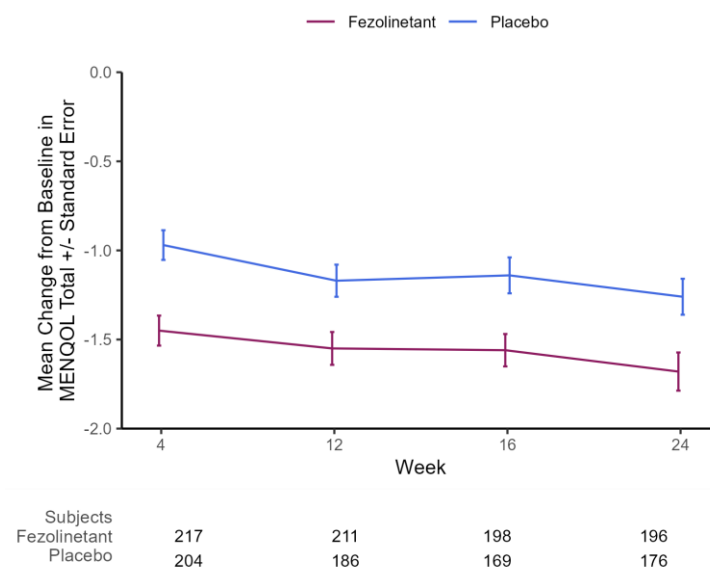


Abbildung 4-66: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Gesamtscore) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

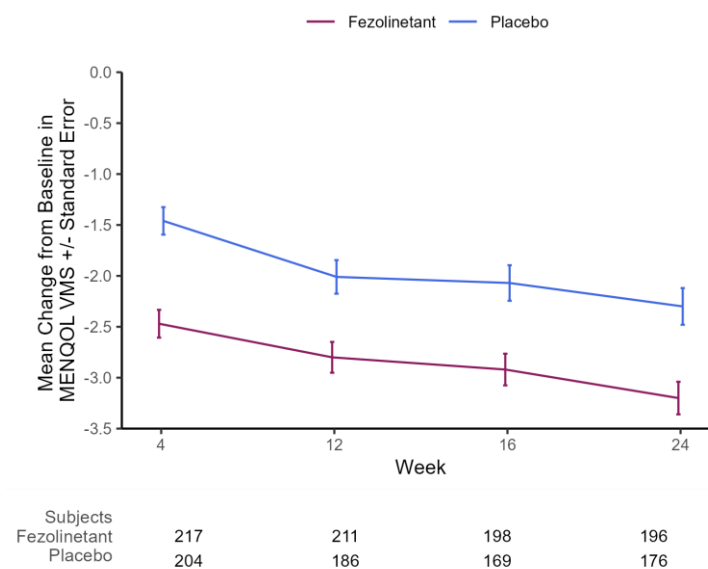


Abbildung 4-67: Mittlere Veränderung des Endpunkts Menopausen-spezifischen Lebensqualität (Vasomotorische Domäne) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Eine negative Veränderung (Rückgang im Vergleich zu Baseline) deutet auf eine Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität hin.

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

Der Endpunkt Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL) wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Weiterhin wurden die Ergebnisse der Studien SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT in einer Meta-Analyse nach 24 Wochen zusammengefasst. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.4.2 Endpunkt Weibliche Sexualfunktion (FSFI) – RCT

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunkts Weibliche Sexualfunktion (FSFI)

Studie	Operationalisierung																								
DAYLIGHT	<p>Definition</p> <p>Der Endpunkt weibliche Sexualfunktion wurde mit Hilfe des Female Sexual Function Index (FSFI) erhoben (Rosen et al., 2000). Der FSFI erfasst sechs Domänen der sexuellen Funktionsfähigkeit bei Frauen (Verlangen, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, allgemeine Zufriedenheit und Schmerzen) während des vergangenen Monats. Die Fragen sind mit einer fünf- oder sechsstufigen Likert-Skala versehen, wobei die Antwortmöglichkeiten je nach spezifischer Domäne variieren. Aus den einzelnen Domänen wird ein Gesamtwert berechnet.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Domäne</th> <th>Ableitung</th> <th>Punktebereich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Verlangen</td> <td>(Summe der Punktzahlen aus Frage 1 und 2) x 0,6</td> <td>1,2 - 6</td> </tr> <tr> <td>Erregung</td> <td>(Summe der Punktzahlen aus Frage 3, 4, 5 und 6) x 0,3</td> <td>0 - 6</td> </tr> <tr> <td>Lubrikation</td> <td>(Summe der Punktzahlen aus Frage 7, 8, 9 und 10) x 0,3</td> <td>0 - 6</td> </tr> <tr> <td>Orgasmus</td> <td>(Summe der Punktzahlen aus Frage 11, 12 und 13) x 0,4</td> <td>0 - 6</td> </tr> <tr> <td>Allgemeine Zufriedenheit</td> <td>(Summe der Punktzahlen aus Frage 14, 15 und 16) x 0,4</td> <td>0,8 - 6</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen</td> <td>(Summe der Punktzahlen aus Frage 17, 18 und 19) x 0,4</td> <td>0 - 6</td> </tr> <tr> <td>Gesamtwert</td> <td>Summe der Punktzahlen der oben genannten Einzeldomänen.</td> <td>2 - 36</td> </tr> </tbody> </table> <p>Höhere Punktzahlen können als höhere Funktionsniveaus interpretiert werden. Für die Veränderung gegenüber dem Baselinewert in jeder der Domänen bedeutet ein positiver Wert (Anstieg im Vergleich zu Baseline) ein besseres Ergebnis, d. h. ein höheres Funktionsniveau.</p> <p>Analysen</p> <p>Responderanalyse</p> <p>Es werden Anzahl und Raten der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung im FSFI (Gesamt und Einzeldomänen) gegenüber dem Baselinewert angegeben. Die Response-Kriterien betragen im Gesamtwert $\geq 5,1$ Punkte, in der Domäne Verlangen $\geq 0,72$ Punkte, in der Domäne allgemeine Zufriedenheit $\geq 0,8$ Punkte und in den Domänen Erregung, Lubrikation, Orgasmus und Schmerzen jeweils $\geq 0,9$ Punkte. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p> <p>Ergebnisse des Endpunkts Weibliche Sexualfunktion (FSFI) werden zu Woche 12 und 24</p>	Domäne	Ableitung	Punktebereich	Verlangen	(Summe der Punktzahlen aus Frage 1 und 2) x 0,6	1,2 - 6	Erregung	(Summe der Punktzahlen aus Frage 3, 4, 5 und 6) x 0,3	0 - 6	Lubrikation	(Summe der Punktzahlen aus Frage 7, 8, 9 und 10) x 0,3	0 - 6	Orgasmus	(Summe der Punktzahlen aus Frage 11, 12 und 13) x 0,4	0 - 6	Allgemeine Zufriedenheit	(Summe der Punktzahlen aus Frage 14, 15 und 16) x 0,4	0,8 - 6	Schmerzen	(Summe der Punktzahlen aus Frage 17, 18 und 19) x 0,4	0 - 6	Gesamtwert	Summe der Punktzahlen der oben genannten Einzeldomänen.	2 - 36
Domäne	Ableitung	Punktebereich																							
Verlangen	(Summe der Punktzahlen aus Frage 1 und 2) x 0,6	1,2 - 6																							
Erregung	(Summe der Punktzahlen aus Frage 3, 4, 5 und 6) x 0,3	0 - 6																							
Lubrikation	(Summe der Punktzahlen aus Frage 7, 8, 9 und 10) x 0,3	0 - 6																							
Orgasmus	(Summe der Punktzahlen aus Frage 11, 12 und 13) x 0,4	0 - 6																							
Allgemeine Zufriedenheit	(Summe der Punktzahlen aus Frage 14, 15 und 16) x 0,4	0,8 - 6																							
Schmerzen	(Summe der Punktzahlen aus Frage 17, 18 und 19) x 0,4	0 - 6																							
Gesamtwert	Summe der Punktzahlen der oben genannten Einzeldomänen.	2 - 36																							

Studie	Operationalisierung
	dargestellt.
Abkürzungen: FSFI: Female Sexual Function Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Weibliche Sexualfunktion (FSFI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der DAYLIGHT-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studie. Weder Patientinnen noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt weibliche Sexualfunktion wurde mit Hilfe des validierten Fragebogens FSFI ermittelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Weibliche Sexualfunktion für (FSFI) jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten in den Studien lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Eine detaillierte Darstellung für alle Studien und Endpunkte findet sich in Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Efficacy der entsprechenden Studien dargestellt (Return Rates der jeweiligen Fragebögen)).

Tabelle 4-88: Responderanalyse (15 % Response-Kriterium) des Endpunkts Weibliche Sexualfunktion (FSFI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
DAYLIGHT	224	41 (18,3 %)	223	47 (21,1 %)	0,90 [0,63 – 1,30]	0,87 [0,54 – 1,40]	-0,02 [-0,10 – 0,05]	0,582
Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	41 (18,3 %)	223	41 (18,4 %)	1,00 [0,68 – 1,47]	1,02 [0,63 – 1,66]	0,00 [-0,07 – 0,07]	0,995
Verbesserung der Domäne Verlangen um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
DAYLIGHT	224	48 (21,4 %)	223	39 (17,5 %)	1,21 [0,84 – 1,75]	1,29 [0,79 – 2,08]	0,04 [-0,04 – 0,11]	0,307
Verbesserung der Domäne Verlangen um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	53 (23,7 %)	223	37 (16,6 %)	1,41 [0,97 – 2,05]	1,56 [0,97 – 2,50]	0,07 [-0,01 – 0,14]	0,070
Verbesserung der Domäne Erregung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
DAYLIGHT	224	51 (22,8 %)	223	52 (23,3 %)	0,99 [0,71 – 1,38]	0,99 [0,63 – 1,55]	0,00 [-0,08 – 0,07]	0,954
Verbesserung der Domäne Erregung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	56 (25,0 %)	223	41 (18,4 %)	1,35 [0,94 – 1,92]	1,50 [0,95 – 2,38]	0,07 [-0,01 – 0,14]	0,100
Verbesserung der Domäne Lubrikation um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
DAYLIGHT	224	52 (23,2 %)	223	44 (19,7 %)	1,19 [0,84 – 1,68]	1,29 [0,81 – 2,04]	0,04 [-0,04 – 0,12]	0,328
Verbesserung der Domäne Lubrikation um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	52 (23,2 %)	223	51 (22,9 %)	1,01 [0,72 – 1,42]	1,04 [0,67 – 1,62]	0,01 [-0,07 – 0,08]	0,948
Verbesserung der Domäne Orgasmus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
DAYLIGHT	224	38 (17,0 %)	223	43 (19,3 %)	0,92 [0,63 – 1,36]	0,88 [0,54 – 1,44]	-0,02 [-0,09 – 0,05]	0,688
Verbesserung der Domäne Orgasmus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	40 (17,9 %)	223	41 (18,4 %)	0,98 [0,67 – 1,45]	0,99 [0,61 – 1,61]	0,00 [-0,07 – 0,07]	0,935
Verbesserung der Domäne Allgemeine Zufriedenheit um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
DAYLIGHT	224	57 (25,4 %)	223	61 (27,4 %)	0,99 [0,75 – 1,31]	1,01 [0,64 – 1,59]	0,00 [-0,08 – 0,08]	0,943

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung der Domäne Allgemeine Zufriedenheit um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	55 (24,6 %)	223	56 (25,1 %)	1,01 [0,76 – 1,35]	1,11 [0,70 – 1,76]	0,01 [-0,06 – 0,09]	0,937
Verbesserung der Domäne Schmerzen um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
DAYLIGHT	224	39 (17,4 %)	223	45 (20,2 %)	0,89 [0,62 – 1,30]	0,88 [0,54 – 1,44]	-0,02 [-0,09 – 0,05]	0,549
Verbesserung der Domäne Schmerzen um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24								
DAYLIGHT	224	39 (17,4 %)	223	37 (16,6 %)	1,06 [0,71 – 1,59]	1,11 [0,67 – 1,83]	0,01 [-0,06 – 0,08]	0,784
Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.								
a: p-Wert basiert auf dem RR								
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.								
OR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer logistischen Regression mit der Behandlungsgruppe und dem Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.								
RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit der Behandlungsgruppe und dem Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate.								
Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko								

In der DAYLIGHT-Studie verbesserte sich nach zwölf Wochen bei 41/ 224 Patientinnen (18,3 %) im Fezolinetant-Arm der Gesamtscore des FSFI um mindestens 15 %. Im Placebo-Arm trat eine Verbesserung um mindestens 15 % bei 47/ 223 Patientinnen (21,1 %) auf. Sowohl im FSFI-Gesamtscore als auch in den Einzeldomänen (Verlangen, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, Allgemeine Zufriedenheit, Schmerzen) waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen des Fezolinetant-Arms und des Placebo-Arms zu beobachten (RR: 0,90 [95 %-KI: 0,63 – 1,30], p-Wert: 0,582). Auch in den Ergebnissen der DAYLIGHT-Studie nach 24 Wochen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Tabelle 4-89: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt Weibliche Sexualfunktion (FSFI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Zeitpunkt	Fezolinetant (N = 226)			Placebo (N = 226)		
	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)	n	Mittelwert (STD)	Veränderung von Baseline, Mittelwert (STD)
Baseline	224	18,40 (10,00)	-	223	17,64 (10,37)	-
Woche 4	217	18,75 (10,99)	0,46 (6,87)	206	18,88 (10,56)	1,14 (6,84)
Woche 12	212	18,86 (11,04)	0,37 (8,42)	189	19,13 (10,73)	1,40 (8,68)
Woche 16	199	18,44 (11,76)	-0,16 (8,46)	172	18,94 (10,92)	1,11 (7,94)
Woche 24	197	19,66 (11,87)	1,06 (8,18)	178	18,51 (11,26)	0,65 (9,64)

Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf ein höheres Funktionsniveau hin.
Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen; STD: Standardabweichung

In der DAYLIGHT-Studie stieg der mittlere FSFI-Wert zu Woche zwölf durch Gabe von Fezolinetant um durchschnittlich 0,37 Punkte auf der Skala des FSFI im Vergleich zu Baseline. Im Placebo-Arm stieg die mittlere Punktzahl auf der Skala des FSFI um durchschnittlich 1,40 Punkte im Vergleich zu Baseline. Der Anstieg im Fezolinetant-Arm war somit geringer als im Placebo-Arm. Der deskriptive Verlauf der Veränderung im Vergleich zu Baseline ist zusätzlich in der Abbildung 4-68 dargestellt.

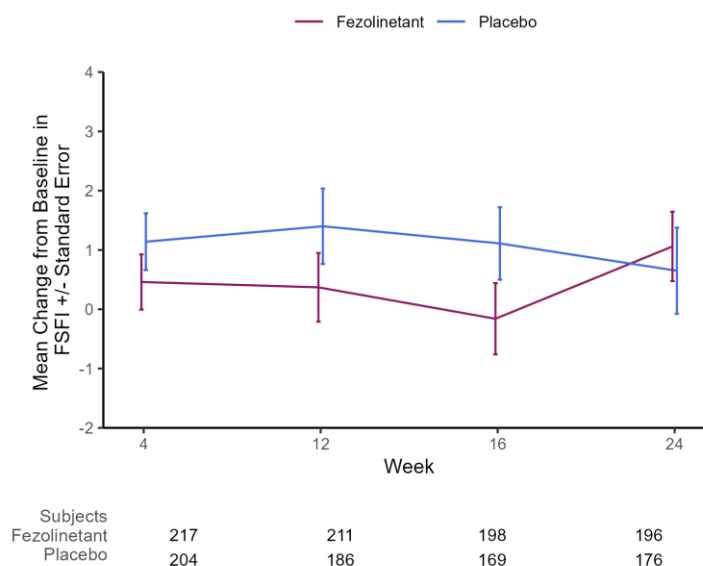


Abbildung 4-68: Mittlere Veränderung des Endpunkts Weibliche Sexualfunktion (FSFI) von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Eine positive Veränderung (Anstieg im Vergleich zu Baseline) deutet auf ein höheres Funktionsniveau hin.

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

Der Endpunkt Weibliche Sexualfunktion (FSFI) wurde nur in der DAYLIGHT-Studie erhoben, daher war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.5 Verträglichkeit

4.3.1.3.5.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (AE) – RCT

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (AE)

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 DAYLIGHT)	<p>Definition</p> <p>Ein Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event, AE; in den Studiendokumenten: Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) war definiert als jedes Unerwünschte medizinische Ereignis, das während der Anwendung der Studienmedikation auftrat, unabhängig davon, ob es mit der Studienmedikation in einem kausalen Zusammenhang stand. Ein AE konnte jedwede/ s nachteilige/ s und unbeabsichtigte/ s Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit (neu aufgetreten oder verschlechtert) sein, die/ das zeitlich mit der Anwendung der Studienmedikation assoziiert war.</p> <p>Für die Kodierung der AE wurde das Kodierungssystem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) verwendet. Der Schweregrad wurde als mild, moderat oder schwer eingestuft, mit folgender Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild = Keine Unterbrechung der normalen täglichen Aktivitäten • Moderat = Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten • Schwer = Unfähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen <p>Ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (engl. Serious Adverse Event, SAE) war definiert als jedes Unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Tod resultierte; • unmittelbar lebensbedrohlich war; • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts erforderlich machte; • in einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung/ Invalidität resultierte oder eine Einschränkung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben, nach sich zog; • in einer kongenitalen Anomalie/ einem Geburtsfehler resultierte; • in einem bedeutenden medizinischen Ereignis resultierte, insbesondere in Ereignissen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren, im Tod oder der Hospitalisierung resultierten, die aber eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig machten, um eines der oben genannten Ereignisse zu

Studie	Operationalisierung
	<p>verhindern.</p> <p>Folgende Ereignisse werden dargestellt:</p> <p>Jegliche AE (Gesamtraten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE • SAE • schwere AE • nicht-schwere (milde und moderate) AE • AE, die zum Abbruch der Behandlung führten • AE, die zum Tod führten <p>AE nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigste AE (≥ 10 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patientinnen, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied • Häufigste SAE (≥ 5 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patientinnen, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied • Häufigste AE nach Schweregrad (≥ 5 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patientinnen, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied • AE, die zum Abbruch der Behandlung führten (alle Ereignisse) <p>Analysen</p> <p>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patientinnen in der Population des Safety Analysis Sets (SAF-Population) mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Patientinnen mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb einer AE nur einmal gezählt (jeweils mit dem höchsten Schweregrad).</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das unstratifizierte Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Der p-Wert basiert auf einem exakten Test nach Fisher.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Nur signifikante AE nach SOC und PT werden in Abschnitt 4.3.1.3.5.1 dargestellt. Nicht-signifikante Ergebnisse befinden sich im Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien dargestellt). Nicht schwere AE nach SOC und PT werden ebenfalls nur im Anhang 4-G dargestellt.</p>
SKYLIGHT-1	<p>Für die Kodierung der AE wurde die MedDRA-Version 23.0 verwendet.</p> <p>Zusätzlich wurde folgendes Ereignis als SAE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch aufgrund erhöhter Leberwerte <p>Es werden die AE dargestellt, die im Rahmen der doppelblinden randomisierten Behandlungsphase (12 Wochen) dokumentiert wurden. In die Analyse der Einzelstudie und der Meta-Analyse gingen alle AE ein, die nach erster Anwendung der Studienmedikation und bis 21 Tage nach der letzten Dosis der 12-wöchigen randomisierten Behandlungsphase (bzw. bis zur ersten Dosis der Extensionsphase bei Patientinnen, die an der Extensionsphase teilnahmen) auftraten.</p>
SKYLIGHT-2	Analog zu SKYLIGHT-1
SKYLIGHT-4	<p>Für die Kodierung der AE wurde die MedDRA-Version 23.0 verwendet.</p> <p>Zusätzlich wurde folgendes Ereignis als SAE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch aufgrund erhöhter Leberwerte <p>Die AE wurden über einen Zeitraum von 52 Wochen dokumentiert. In die Analyse der Einzelstudie gingen alle AE ein, die nach erster Anwendung der Studienmedikation und bis 21 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit der Erhebungszeiträume zwischen den Studien zu gewährleisten, wurden für die Meta-Analysen folgende AE eingeschlossen:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Woche 12: Bei Patientinnen, die die Studienmedikation am oder vor Tag 88 abgesetzt hatten, gingen alle AE in die Analyse ein, die innerhalb von 21 Tagen nach der letzten Dosis auftraten. Bei Probanden, die das Studienmedikament nicht am oder vor Tag 88 abgesetzt hatten, gingen alle AE in die Analyse ein, die bis einschließlich Tag 88 auftraten. • Woche 24: Bei Patientinnen, die die Studienmedikation am oder vor Tag 172 abgesetzt hatten, gingen alle AE in die Analyse ein, die innerhalb von 21 Tagen nach der letzten Dosis auftraten. Bei Probanden, die das Studienmedikament nicht am oder vor Tag 172 abgesetzt hatten, gingen alle AE in die Analyse ein, die bis einschließlich Tag 172 auftraten.
DAYLIGHT	<p>Für die Kodierung der AE wurde die MedDRA-Version 25.0 verwendet.</p> <p>Die AE wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen dokumentiert. In die Analyse der Einzelstudie gingen alle AE ein, die nach erster Anwendung der Studienmedikation und bis 21 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit der Erhebungszeiträume zwischen den Studien zu gewährleisten, wurden für die Meta-Analysen folgende AE eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 12: Bei Patientinnen, die die Studienmedikation am oder vor Tag 88 abgesetzt hatten, gingen alle AE in die Analyse ein, die innerhalb von 21 Tagen nach der letzten Dosis auftraten. Bei Probanden, die das Studienmedikament nicht am oder vor Tag 88 abgesetzt hatten, gingen alle AE in die Analyse ein, die bis einschließlich Tag 88 auftraten. • Woche 24: analog zur Analyse der Einzelstudie.
Meta-Analyse	<p>Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(RR), log(OR) und RD) und Varianzen berechnet.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAE: schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Event); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (engl. System Organ Class); TEAE: Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftreten (engl. Treatment Emergent Adverse Event)</p>	

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

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

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (AE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (AE) wurde nach klinischen Standards beurteilt, wobei die Gesamtraten der AE nach Schweregrad, Organsystemen und Einzelereignissen (nach MedDRA) klassifiziert wurden.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (AE) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-92: Überblick über Unerwünschte Ereignisse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
AE bis Woche 12								
Meta-Analyse	1038	446 (43,0 %)	1038	459 (44,2 %)	0,98 [0,89 – 1,07]	0,95 [0,80 – 1,13]	-0,01 [-0,06 – 0,03]	0,610
SKYLIGHT-1	141	61 (43,3 %)	148	69 (46,6 %)	0,93 [0,72 – 1,20]	0,87 [0,55 – 1,39]	-0,03 [-0,15 – 0,08]	0,636
SKYLIGHT-2	145	53 (36,6 %)	149	52 (34,9 %)	1,05 [0,77 – 1,42]	1,08 [0,67 – 1,73]	0,02 [-0,10 – 0,13]	0,808
SKYLIGHT-4	526	211 (40,1 %)	515	224 (43,5 %)	0,92 [0,80 – 1,07]	0,87 [0,68 – 1,11]	-0,03 [-0,10 – 0,03]	0,286
DAYLIGHT	226	121 (53,5 %)	226	114 (50,4 %)	1,06 [0,89 – 1,27]	1,13 [0,78 – 1,64]	0,03 [-0,06 – 0,13]	0,572
AE bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	424 (56,4 %)	741	411 (55,5 %)	1,02 [0,93 – 1,12]	1,04 [0,85 – 1,28]	0,01 [-0,04 – 0,06]	0,642
SKYLIGHT-4	526	277 (52,7 %)	515	273 (53,0 %)	0,99 [0,89 – 1,11]	0,99 [0,77 – 1,26]	0,00 [-0,07 – 0,06]	0,951
DAYLIGHT	226	147 (65,0 %)	226	138 (61,1 %)	1,07 [0,93 – 1,23]	1,19 [0,81 – 1,74]	0,04 [-0,06 – 0,13]	0,436
AE bis Woche 52								
SKYLIGHT-4	526	337 (64,1 %)	515	335 (65,0 %)	0,99 [0,90 – 1,08]	0,96 [0,74 – 1,24]	-0,01 [-0,07 – 0,05]	0,746
Schwerwiegende AE bis Woche 12								
Meta-Analyse	1038	18 (1,7 %)	1038	8 (0,8 %)	2,11 [0,93 – 4,78]	2,15 [0,93 – 4,94]	0,01 [-0,03 – 0,05]	0,074
SKYLIGHT-1	141	1 (0,7 %)	148	1 (0,7 %)	1,05 [0,07 – 16,62]	1,05 [0,07 – 16,95]	0,00 [-0,12 – 0,12]	1,000
SKYLIGHT-2	145	2 (1,4 %)	149	0	5,14 [0,25 – 106,09]	5,21 [0,25 – 109,44]	0,01 [-0,10 – 0,13]	0,242
SKYLIGHT-4	526	6 (1,1 %)	515	2 (0,4 %)	2,94 [0,60 – 14,49]	2,96 [0,60 – 14,73]	0,01 [-0,05 – 0,07]	0,287
DAYLIGHT	226	9 (4,0 %)	226	5 (2,2 %)	1,80 [0,61 – 5,29]	1,83 [0,61 – 5,56]	0,02 [-0,08 – 0,11]	0,417

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
Schwerwiegende AE bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	23 (3,1 %)	741	10 (1,3 %)	1,95 [0,90 – 4,24]	2,02 [0,91 – 4,50]	0,02 [-0,03 – 0,07]	0,091
SKYLIGHT -4	526	13 (2,5 %)	515	2 (0,4 %)	6,36 [1,44 – 28,06]	6,50 [1,46 – 28,95]	0,02 [-0,04 – 0,08]	0,007
DAYLIGHT	226	10 (4,4 %)	226	8 (3,5 %)	1,25 [0,50 – 3,11]	1,26 [0,49 – 3,26]	0,01 [-0,09 – 0,10]	0,811
Schwerwiegende AE bis Woche 52								
SKYLIGHT -4	526	22 (4,2 %)	515	11 (2,1 %)	1,96 [0,96 – 4,00]	2,00 [0,96 – 4,17]	0,02 [-0,04 – 0,08]	0,076
Schwere AE bis Woche 12								
Meta-Analyse	1038	12 (1,2 %)	1038	17 (1,6 %)	0,73 [0,35 – 1,53]	0,72 [0,34 – 1,54]	-0,01 [-0,05 – 0,04]	0,403
SKYLIGHT -1	141	3 (2,1 %)	148	4 (2,7 %)	0,79 [0,18 – 3,46]	0,78 [0,17 – 3,56]	-0,01 [-0,12 – 0,11]	1,000
SKYLIGHT -2	145	1 (0,7 %)	149	0	3,08 [0,13 – 75,05]	3,10 [0,13 – 76,82]	0,01 [-0,11 – 0,12]	0,493
SKYLIGHT -4	526	7 (1,3 %)	515	9 (1,7 %)	0,76 [0,29 – 2,03]	0,76 [0,28 – 2,05]	0,00 [-0,07 – 0,06]	0,623
DAYLIGHT	226	1 (0,4 %)	226	4 (1,8 %)	0,25 [0,03 – 2,22]	0,25 [0,03 – 2,22]	-0,01 [-0,11 – 0,08]	0,372
Schwere AE bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	14 (1,9 %)	741	15 (2,0 %)	0,96 [0,45 – 2,04]	0,96 [0,45 – 2,06]	0,00 [-0,05 – 0,05]	0,917
SKYLIGHT -4	526	12 (2,3 %)	515	9 (1,7 %)	1,31 [0,56 – 3,07]	1,31 [0,55 – 3,14]	0,01 [-0,06 – 0,07]	0,661
DAYLIGHT	226	2 (0,9 %)	226	6 (2,7 %)	0,33 [0,07 – 1,63]	0,33 [0,07 – 1,64]	-0,02 [-0,11 – 0,08]	0,285
Schwere AE bis Woche 52								
SKYLIGHT -4	526	22 (4,2 %)	515	16 (3,1 %)	1,35 [0,72 – 2,53]	1,36 [0,71 – 2,62]	0,01 [-0,05 – 0,07]	0,410
Nicht schwere AE bis Woche 12								
Meta-Analyse	1038	443 (42,7 %)	1038	454 (43,7 %)	0,98 [0,89 – 1,08]	0,96 [0,80 – 1,14]	-0,01 [-0,05 – 0,03]	0,669
SKYLIGHT -1	141	61 (43,3 %)	148	67 (45,3 %)	0,96 [0,74 – 1,24]	0,92 [0,58 – 1,47]	-0,02 [-0,14 – 0,10]	0,813
SKYLIGHT -2	145	53 (36,6 %)	149	52 (34,9 %)	1,05 [0,77 – 1,42]	1,08 [0,67 – 1,73]	0,02 [-0,10 – 0,13]	0,808
SKYLIGHT -4	526	209 (39,7 %)	515	221 (42,9 %)	0,93 [0,80 – 1,07]	0,88 [0,69 – 1,12]	-0,03 [-0,09 – 0,03]	0,314

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
DAYLIGHT	226	120 (53,1 %)	226	114 (50,4 %)	1,05 [0,88 – 1,26]	1,11 [0,77 – 1,61]	0,03 [-0,07 – 0,12]	0,638
Nicht schwere AE bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	423 (56,3 %)	741	408 (55,1 %)	1,03 [0,94 – 1,12]	1,05 [0,86 – 1,29]	0,01 [-0,04 – 0,06]	0,576
SKYLIGHT-4	526	277 (52,7 %)	515	271 (52,6 %)	1,00 [0,89 – 1,12]	1,00 [0,79 – 1,28]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
DAYLIGHT	226	146 (64,6 %)	226	137 (60,6 %)	1,07 [0,92 – 1,23]	1,19 [0,81 – 1,74]	0,04 [-0,06 – 0,13]	0,437
Nicht schwere AE bis Woche 52								
SKYLIGHT-4	526	335 (63,7 %)	515	332 (64,5 %)	0,99 [0,90 – 1,08]	0,97 [0,75 – 1,25]	-0,01 [-0,07 – 0,05]	0,797
AE, das zum Abbruch der Behandlung führte bis Woche 12								
Meta-Analyse	1038	27 (2,6 %)	1038	38 (3,7 %)	0,71 [0,43 – 1,19]	0,71 [0,42 – 1,19]	-0,01 [-0,05 – 0,03]	0,194
SKYLIGHT-1	141	2 (1,4 %)	148	9 (6,1 %)	0,23 [0,05 – 1,06]	0,22 [0,05 – 1,05]	-0,05 [-0,16 – 0,07]	0,061
SKYLIGHT-2	145	4 (2,8 %)	149	1 (0,7 %)	4,11 [0,47 – 36,34]	4,20 [0,46 – 38,02]	0,02 [-0,09 – 0,14]	0,209
SKYLIGHT-4	526	13 (2,5 %)	515	16 (3,1 %)	0,80 [0,39 – 1,64]	0,79 [0,38 – 1,66]	-0,01 [-0,07 – 0,06]	0,576
DAYLIGHT	226	8 (3,5 %)	226	12 (5,3 %)	0,67 [0,28 – 1,60]	0,65 [0,26 – 1,63]	-0,02 [-0,11 – 0,08]	0,494
AE, das zum Abbruch der Behandlung führte bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	32 (4,3 %)	741	33 (4,5 %)	0,96 [0,59 – 1,54]	0,96 [0,58 – 1,57]	0,00 [-0,05 – 0,05]	0,855
SKYLIGHT-4	526	21 (4,0 %)	515	19 (3,7 %)	1,08 [0,59 – 1,99]	1,09 [0,58 – 2,04]	0,00 [-0,06 – 0,06]	0,872
DAYLIGHT	226	11 (4,9 %)	226	14 (6,2 %)	0,79 [0,37 – 1,69]	0,78 [0,34 – 1,75]	-0,01 [-0,11 – 0,08]	0,682
AE, das zum Abbruch der Behandlung führte bis Woche 52								
SKYLIGHT-4	526	25 (4,8 %)	515	22 (4,3 %)	1,11 [0,64 – 1,95]	1,12 [0,62 – 2,01]	0,01 [-0,06 – 0,07]	0,766
AE, das zum Tod führte bis Woche 12								
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-	-

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-	-
AE, das zum Tod führte bis Woche 24								
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-	-
AE, das zum Tod führte bis Woche 52								
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-	-

Patientinnen mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb einer AE nur einmal gezählt.

a: Die Ergebnisse wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet. Für die vollständigen Ergebnisse siehe Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien).

RR, OR und RD auf Einzelstudienenebene wurden mittels eines unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatzes ermittelt. Die 95 %-KI basieren auf Wald (RR, OR) und Santner-Snell (RD).

p-Werte der Einzelstudienresultate basieren auf einem exakten Test nach Fisher.

Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.

Korrektur der Stetigkeit für im Falle von keinen/ 100 % Ereignissen in einem Behandlungsarm.

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set

Eine Übersicht der in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT aufgetretenen Unerwünschten Ereignisse ist in Tabelle 4-92 dargestellt. Die Meta-Analyse 12W fasst die Ergebnisse aller vier Studien zusammen, wohingegen in die Meta-Analyse 24W die Ergebnisse der SKYLIGHT-4- und DAYLIGHT-Studien, bei denen Placebo-kontrollierte Daten zum Zeitpunkt 24 Wochen vorliegen, eingehen.

Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse Events, AE)

Bei der Betrachtung der Gesamtraten an Unerwünschten Ereignissen zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 446/ 1038 Patientinnen (43,0 %) AE im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden AE bei 459/ 1038 Patientinnen (44,2 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei 424/ 752 Patientinnen (56,4 %) im Fezolinetant-Arm und bei 411/ 741 Patientinnen (55,5 %) im Placebo-Arm AE. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, in welcher 337/ 526 Patientinnen (64,1 %) im Fezolinetant-Arm und 335/ 515 Patientinnen (65,0 %) im Placebo-Arm AE erlitten.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Events, SAE)

Bei der Betrachtung von schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 18/ 1038 Patientinnen (1,7 %) SAE im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden SAE bei 8/ 1038 Patientinnen (0,8 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei 23/ 752 Patientinnen (3,1 %) im Fezolinetant-Arm und bei 10/ 741 Patientinnen (1,3 %) im Placebo-Arm SAE. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, in welcher 22/ 526 Patientinnen (4,2 %) im Fezolinetant-Arm und 11/ 515 Patientinnen (2,1 %) im Placebo-Arm SAE erlitten. Die Gesamtraten der SAE waren über die Studien hinweg gering.

Schwere Unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung von schweren Unerwünschten Ereignissen zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 12/ 1038 Patientinnen (1,2 %) schwere AE im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden schwere AE bei 17/ 1038 Patientinnen (1,6 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei 14/ 752 Patientinnen (1,9 %) im Fezolinetant-Arm und bei 15/ 741 Patientinnen (2,0 %) im Placebo-Arm schwere AE. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, in welcher 22/ 526 Patientinnen (4,2 %) im Fezolinetant-Arm und 16/ 515 Patientinnen (3,1 %) im Placebo-Arm schwere AE erlitten. Die Gesamtraten der schweren AE waren über die Studien hinweg gering.

Nicht schwere Unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung von nicht schweren Unerwünschten Ereignissen zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 443/ 1038 Patientinnen (42,7 %) im Fezolinetant-Arm nicht schwere AE auf. Im Placebo-Arm wurden nicht schwere AE bei 454/ 1038 Patientinnen (43,7 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei 423/ 752 Patientinnen (56,3 %) im Fezolinetant-Arm und bei 408/ 741 Patientinnen (55,1 %) im Placebo-Arm nicht schwere AE. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, in welcher 335/ 526 Patientinnen (63,7 %) im Fezolinetant-Arm und 332/ 515 Patientinnen (64,5 %) im Placebo-Arm nicht schwere AE erlitten.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten

Bei der Betrachtung von Unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten, zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse 12W traten im Fezolinetant-Arm bei 27/ 1038 Patientinnen (2,6 %) AE, die zum Abbruch der Behandlung führten, auf. Im Placebo-Arm wurden AE, die zum Abbruch der Behandlung führten, bei 38/ 1038 Patientinnen (3,7 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei 32/ 752 Patientinnen (4,3 %) im Fezolinetant-Arm und bei 33/

741 Patientinnen (4,5 %) im Placebo-Arm AE, die zum Abbruch der Behandlung führten. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, in welcher 25/ 526 Patientinnen (4,8 %) im Fezolinetant-Arm und 22/ 515 Patientinnen (4,3 %) im Placebo-Arm AE erlitten, die zum Abbruch der Behandlung führten. Die geringen Gesamtraten dieser AE zeigen, dass nur ein geringer Anteil der Patientinnen die Studienbehandlung aufgrund von AE abbrach.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

In keiner der vorliegenden Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 oder DAYLIGHT traten AE, die zum Tod führten, auf.

Fazit: Über alle vier Studien hinweg zeigte sich in den Endpunkten jegliche AE, schwerwiegende, schwere und nicht schwere AE, sowie AE, die zu einem Studienabbruch führten, ein vergleichbares Sicherheitsprofil zwischen Fezolinetant und Placebo. Die aufgetretenen AE ließen sich zum Großteil der Kategorie nicht schwere AE zuordnen, schwere und schwerwiegende AE wurden nur zu einem geringen Anteil berichtet. Weiterhin traten keine AE auf, die zum Tod führten.

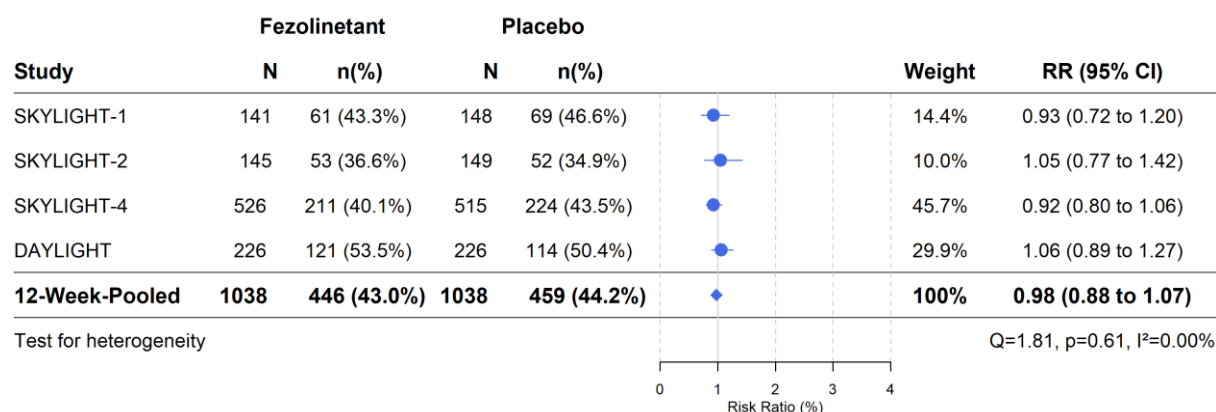


Abbildung 4-69: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse Events, AE) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

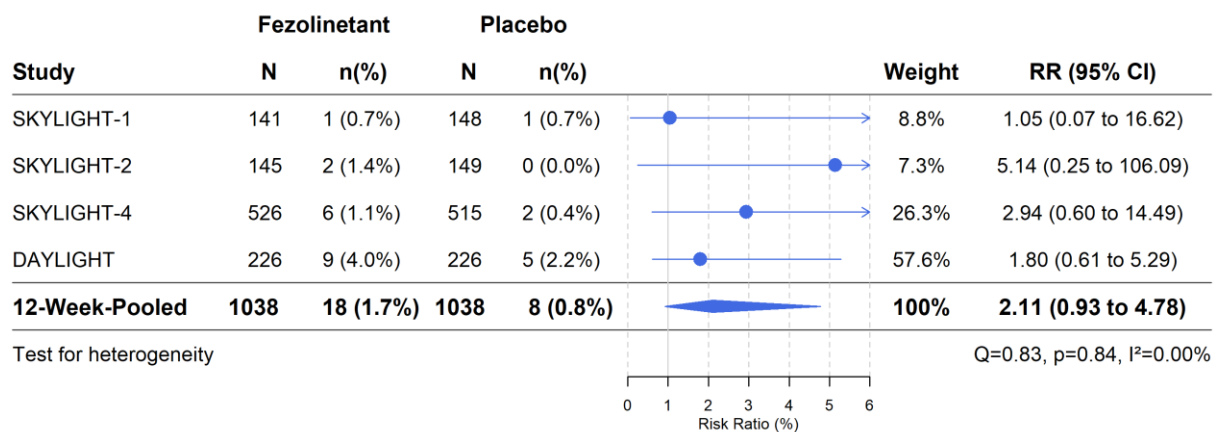


Abbildung 4-70: Forest Plot des Endpunkts schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Events, SAE) nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

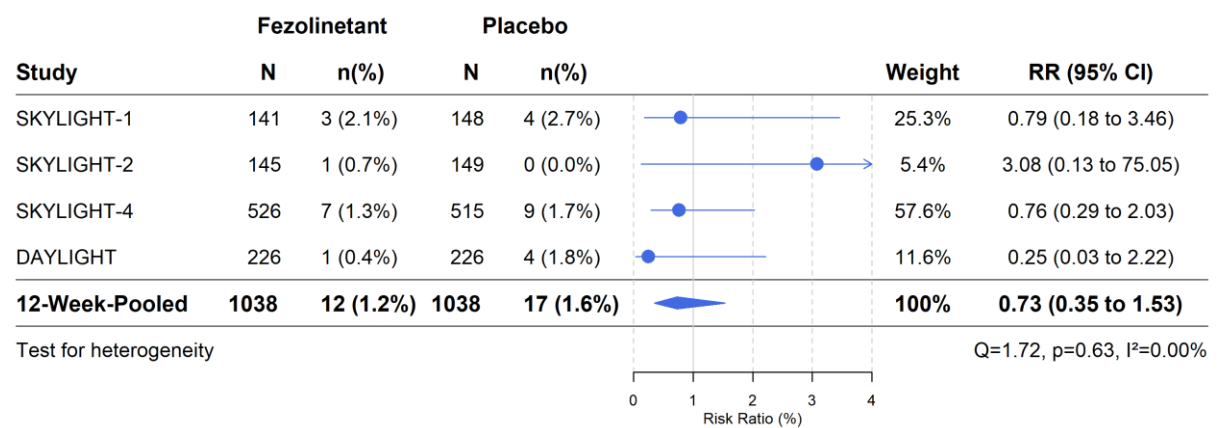


Abbildung 4-71: Forest Plot des Endpunkts schwere Unerwünschte Ereignisse nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

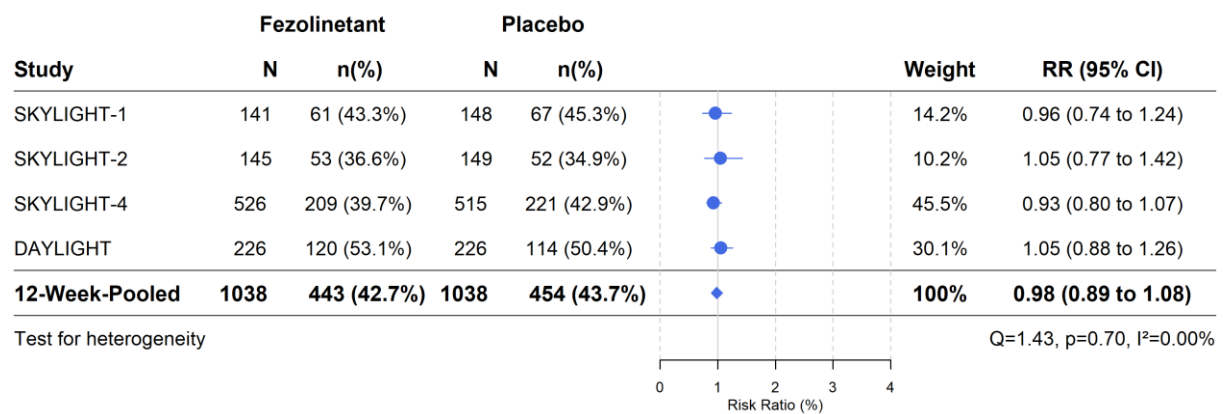


Abbildung 4-72: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

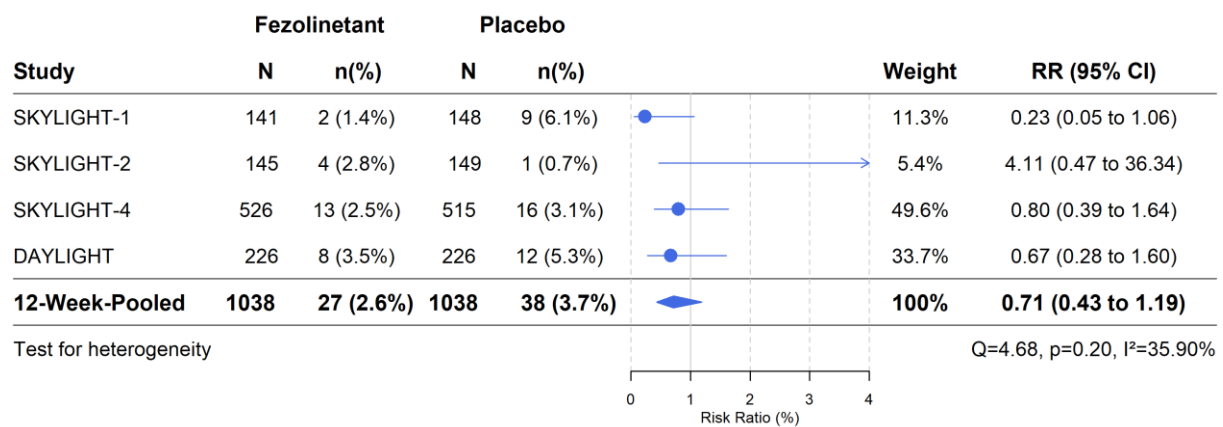


Abbildung 4-73: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

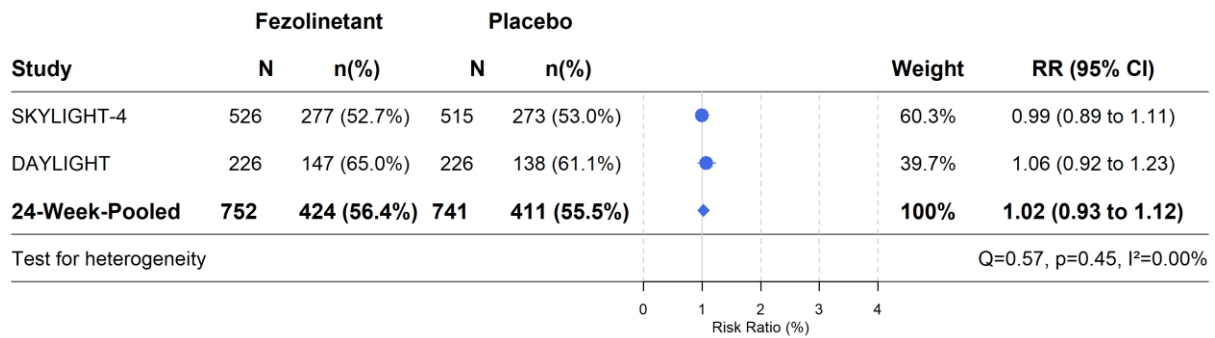


Abbildung 4-74: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse Events, AE) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

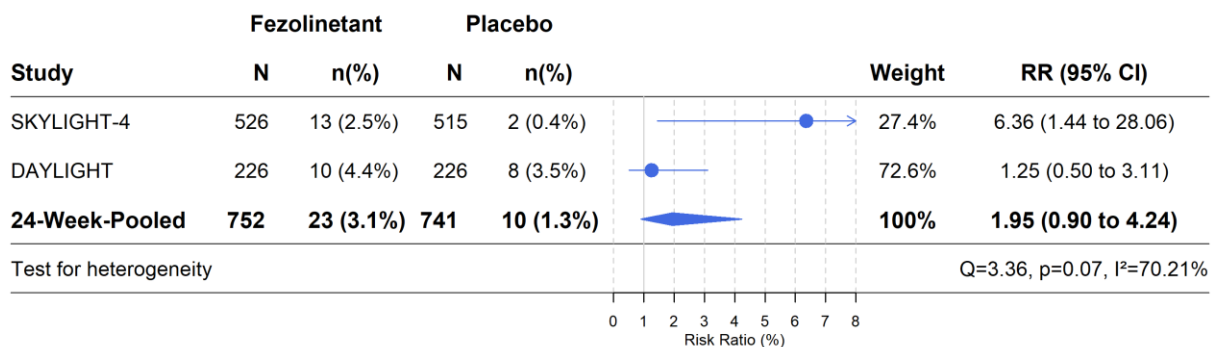


Abbildung 4-75: Forest Plot des Endpunkts schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Events, SAE) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

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

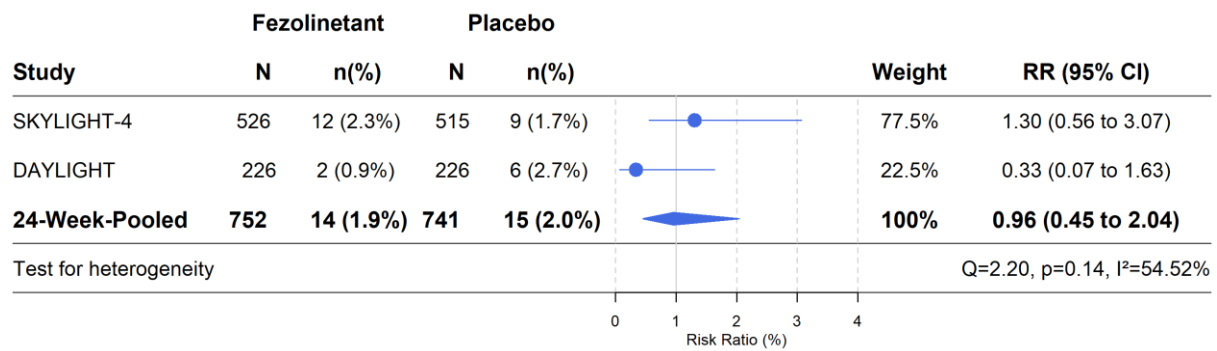


Abbildung 4-76: Forest Plot des Endpunkts schwere Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

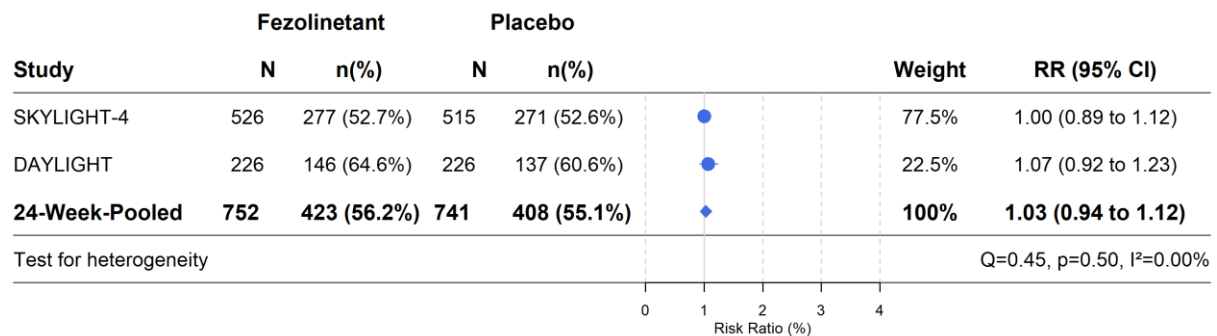


Abbildung 4-77: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

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

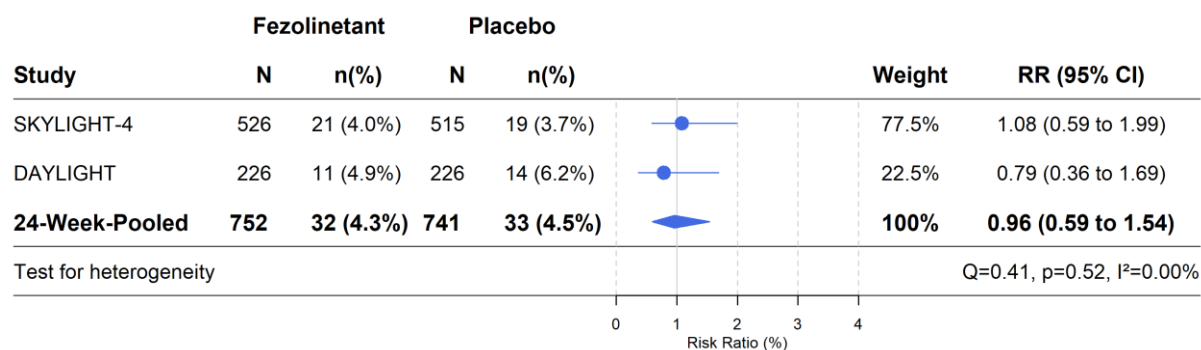


Abbildung 4-78: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-93: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT) mit statistisch signifikantem Unterschied, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm oder mindestens 10 Patientinnen und 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bis Woche 12								
<i>Gesamt</i>								
Meta-Analyse	1038	47 (4,5 %)	1038	22 (2,1 %)	2,10 [1,26 – 3,47]	2,15 [1,28 – 3,62]	0,02 [-0,02 – 0,07]	0,004
SKYLIGHT-4	526	27 (5,1 %)	515	10 (1,9 %)	2,64 [1,29 – 5,41]	2,73 [1,31 – 5,70]	0,03 [-0,03 – 0,09]	0,007
SOC: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 12								
<i>Gesamt</i>								
Meta-Analyse	1038	46 (4,4 %)	1038	30 (2,9 %)	1,64 [1,03 – 2,61]	1,67 [1,03 – 2,70]	0,02 [-0,03 – 0,06]	0,039
PT: Insomnie								
SKYLIGHT-4	526	13 (2,5 %)	515	3 (0,6 %)	4,24 [1,22 – 14,80]	4,33 [1,23 – 15,27]	0,02 [-0,04 – 0,08]	0,020
SOC: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 24								
PT: Insomnie								
Meta-Analyse	752	25	741	8	2,98	3,06	0,02	0,007

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
		(3,3 %)		(1,1 %)	[1,35 – 6,61]	[1,36 – 6,88]	[-0,03 – 0,07]	
SKYLIGHT -4	526	19 (3,6 %)	515	7 (1,4 %)	2,66 [1,13 – 6,27]	2,72 [1,13 – 6,53]	0,02 [-0,04 – 0,08]	0,027
SOC: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 12								
PT: Kopfschmerzen								
SKYLIGHT -4	526	22 (4,2 %)	515	37 (7,2 %)	0,58 [0,35 – 0,97]	0,56 [0,33 – 0,97]	-0,03 [-0,09 – 0,03]	0,044
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen bis Woche 12								
PT: COVID-19								
Meta- Analyse	1038	14 (1,3 %)	1038	28 (2,7 %)	0,51 [0,27 – 0,97]	0,49 [0,25 – 0,96]	-0,02 [-0,06 – 0,03]	0,040
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen bis Woche 24								
PT: COVID-19								
SKYLIGHT -4	526	6 (1,1 %)	515	16 (3,1 %)	0,37 [0,15 – 0,93]	0,36 [0,14 – 0,93]	-0,02 [-0,08 – 0,04]	0,031
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bis Woche 12								
PT: Fatigue								
DAYLIGHT	226	12 (5,3 %)	226	1 (0,4 %)	12,00 [1,57 – 91,52]	12,62 [1,63 – 97,87]	0,05 [-0,05 – 0,14]	0,003
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bis Woche 24								
PT: Fatigue								
DAYLIGHT	226	13 (5,8 %)	226	1 (0,4 %)	13,00 [1,72 – 98,55]	13,73 [1,78 – 105,88]	0,05 [-0,04 – 0,15]	0,002
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen bis Woche 52								
PT: Wirbelsäulenschmerzen								
SKYLIGHT -4	526	2 (0,4 %)	515	9 (1,7 %)	0,22 [0,05 – 1,00]	0,22 [0,05 – 1,00]	-0,01 [-0,08 – 0,05]	0,036
<p>a: Die Ergebnisse wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet. Für die vollständigen Ergebnisse siehe Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien).</p> <p>Patientinnen mit mehrfachen AE für eine bestimmte SOC oder PT wurden nur einmal gezählt.</p> <p>SOCs und PTs mit statistisch signifikantem Unterschied werden nur angegeben, wenn die Ereignisse entweder 1) bei mindestens 10 % der Patientinnen in mindestens einer Behandlungsgruppe auftreten; ODER 2) bei mindestens 10 Patientinnen in der gesamten Studienpopulation und bei mindestens 1 % der Patientinnen in mindestens einer Behandlungsgruppe auftreten.</p> <p>RR, OR und RD auf Einzelstudienoberfläche wurden mittels eines unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatzes ermittelt. Die 95 %-KI basieren auf Wald (RR, OR) oder Santner-Snell (RD).</p> <p>p-Werte der Einzelstudienoberfläche basieren auf einem exakten Test nach Fisher.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Korrektur der Stetigkeit für im Falle von keinen/ 100 % Ereignissen in einem Behandlungsarm. Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse Event); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der</p>								

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (engl. System Organ Class)								

Eine Übersicht der in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT aufgetretenen Unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugter Begriffe (engl. Preferred Term, PT) mit statistisch signifikantem Unterschied, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm oder mindestens 10 Patientinnen und 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind, ist in Tabelle 4-93 dargestellt.

Eine vollständige Übersicht über alle Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, einschließlich solcher ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, ist zusätzlich im Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien dargestellt) abgelegt.

Zur besseren Übersichtlichkeit werden, analog zu Tabelle 4-93, nachfolgend nur solche Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT beschrieben, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auftrat. Dies erfolgt unabhängig davon, ob die Signifikanz auf Ebene der meta-analytischen Zusammenfassung oder auf Einzelstudienebene vorliegt. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Fezolinetant werden wie oben beschrieben die Ergebnisse der Meta-Analyse zu Woche zwölf herangezogen. Wird nachfolgend nur das Ergebnis einer oder mehrerer Einzelstudien beschrieben, ist das entsprechende Ergebnis auf Ebene der Meta-Analyse nicht signifikant. Für vollständige Ergebnisse wird auf Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien dargestellt) verwiesen.

SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes traten in der Meta-Analyse bis Woche zwölf bei 47/ 1038 Patientinnen (4,5 %) im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden bei 22/ 1038 Patientinnen (2,1 %) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes dokumentiert. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zwischen den beiden Behandlungsgruppen zum Nachteil von Fezolinetant (RR: 2,10 [95 %-KI: 1,26 – 3,47], p-Wert: 0,004). In allen weiteren PTs der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie bis zu den Zeitpunkten 24 (Meta-Analyse 24W) oder 52 Wochen (SKYLIGHT-4-Studie) lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

SOC: Psychiatrische Erkrankungen

In der Meta-Analyse 12W wurden psychiatrische Erkrankungen bei 46/ 1038 Patientinnen (4,4 %) im Fezolinetant-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm wurde bei 30/ 1038 Patientinnen

(2,9 %) psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zum Nachteil von Fezolinetant (RR: 1,64 [95 %-KI: 1,03 – 2,61], p-Wert: 0,039). In der Meta-Analyse 24W oder der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

In der Meta-Analyse bis Woche 24 erlitten 25/ 752 Patientinnen (3,3 %) im Fezolinetant-Arm und 8/ 741 Patientinnen (1,1 %) im Placebo-Arm Insomnien. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zum Nachteil von Fezolinetant (RR: 2,98 [95 %-KI: 1,35 – 6,61], p-Wert: 0,007. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen (SKYLIGHT-4-Studie) lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

SOC: Erkrankungen des Nervensystems

Im Fezolinetant-Arm der SKYLIGHT-4-Studie wiesen 22/ 526 Patientinnen (4,2 %) bis Woche zwölf Kopfschmerzen auf, während im Placebo-Arm bei 37/ 515 Patientinnen (7,2 %) Kopfschmerzen dokumentiert wurden. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied des PTs Kopfschmerzen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems zwischen den beiden Behandlungsgruppen zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 0,58 [95 %-KI: 0,35 – 0,97], p-Wert: 0,044) vor. In allen weiteren PTs der SOC Erkrankungen des Nervensystems sowie in der Meta-Analyse nach 24 Wochen oder der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

COVID-19 Infektionen wurden in der Meta-Analyse bis Woche zwölf im Fezolinetant-Arm von 14/ 1038 Patientinnen (1,3 %) und im Placebo-Arm von 28/ 1038 Patientinnen (2,7 %) berichtet. Es traten somit statistisch signifikant weniger COVID-19 Infektionen in der Behandlungsgruppe mit Fezolinetant auf (RR: 0,51 [95 %-KI: 0,27 – 0,97], p-Wert: 0,040). In allen weiteren PTs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie in der Meta-Analyse 24W und bis zum Zeitpunkt 52 Wochen in der SKYLIGHT-4-Studie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der DAYLIGHT-Studie wurde bis Woche zwölf Fatigue bei 12/ 226 Patientinnen (5,3 %) im Fezolinetant-Arm festgestellt. Im Placebo-Arm wurde bei 1/ 226 Patientinnen (0,4 %) Fatigue dokumentiert. Bis Woche 24 litten 13/ 226 Patientinnen (5,8 %) in der DAYLIGHT-Studie im Fezolinetant-Arm und 1/ 226 Patientinnen (0,4 %) im Placebo-Arm unter Fatigue. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen sind statistisch signifikant zum Nachteil von Fezolinetant (DAYLIGHT nach 12 Wochen: RR: 12,00 [95 %-KI: 1,57 – 91,52], p-Wert: 0,003 und DAYLIGHT nach 24 Wochen: RR: 13,00 [95 %-KI: 1,72 – 98,55], p-Wert: 0,002). In allen weiteren PTs der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie in den Meta-Analysen 12W und 24W und bis zum Zeitpunkt 52 Wochen in der SKYLIGHT-4-Studie lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Wirbelsäulenschmerzen wurden in der SKYLIGHT-4-Studie bis Wochen 52 im Fezolinetant-Arm von 2/ 526 Patientinnen (0,4 %) und im Placebo-Arm von 9/ 515 Patientinnen (1,7 %) berichtet. Es traten somit statistisch signifikant weniger Wirbelsäulenschmerzen in der Behandlungsgruppe mit Fezolinetant auf (RR: 0,22 [95 %-KI: 0,05 – 1,00], p-Wert: 0,036). In allen weiteren PTs der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen sowie bis zu den Zeitpunkten zwölf oder 24 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Fazit: In den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT trat eine geringe Anzahl an Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT auf, die wiederum nur in wenigen, nicht-schweren, Fällen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fezolinetant und Placebo aufwiesen. In den Meta-Analysen traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Psychiatrische Erkrankungen (gesamt und Insomnien) dabei häufiger im Fezolinetant-Arm als im Placebo-Arm auf. COVID-19 Infektionen zeigten sich hingegen häufiger im Placebo-Arm. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Fezolinetant damit auf Placebo-Niveau.

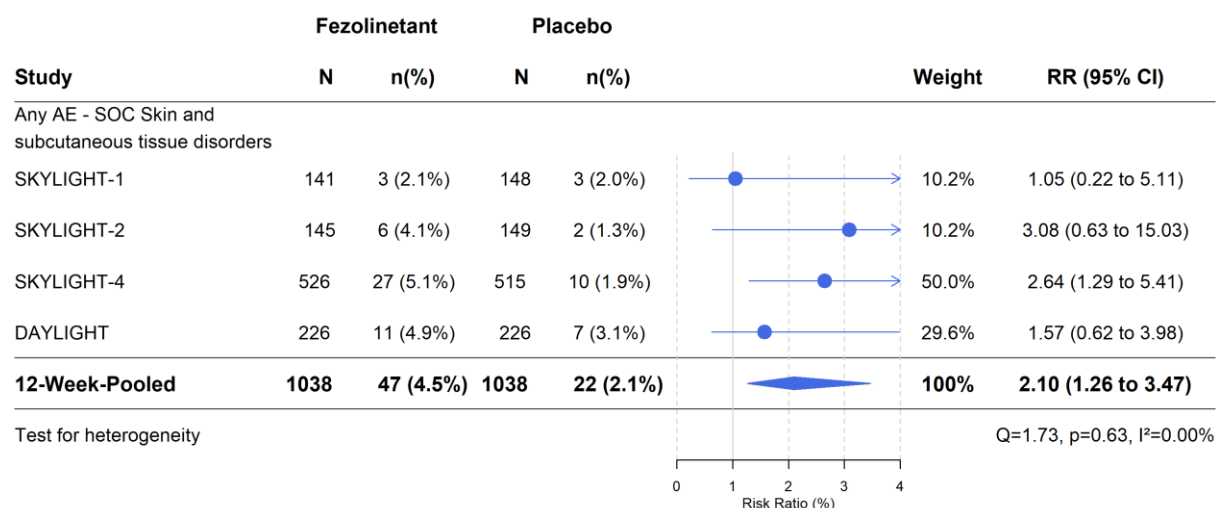


Abbildung 4-79: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu

bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse events); CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

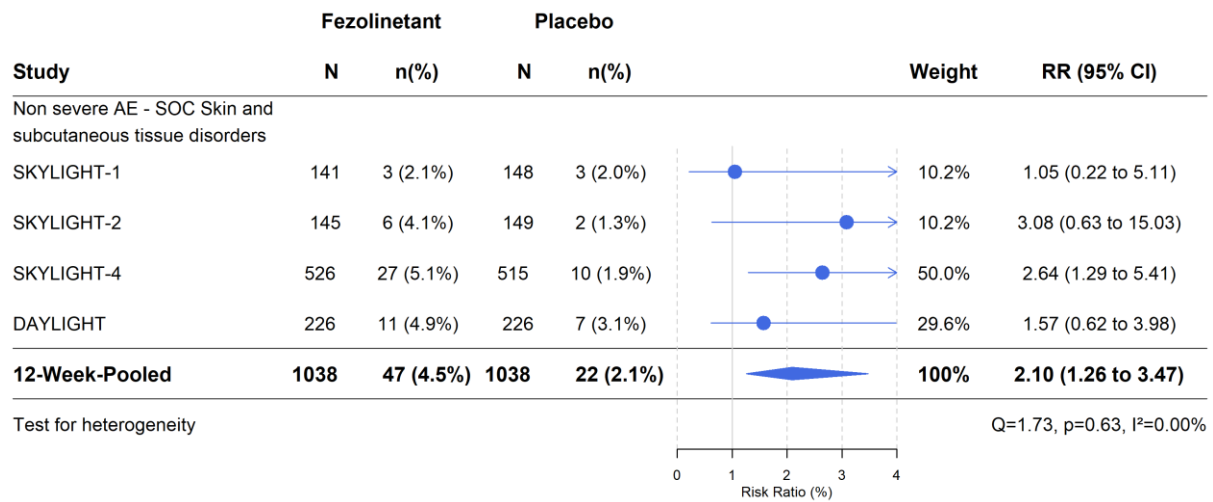


Abbildung 4-80: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse events); CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

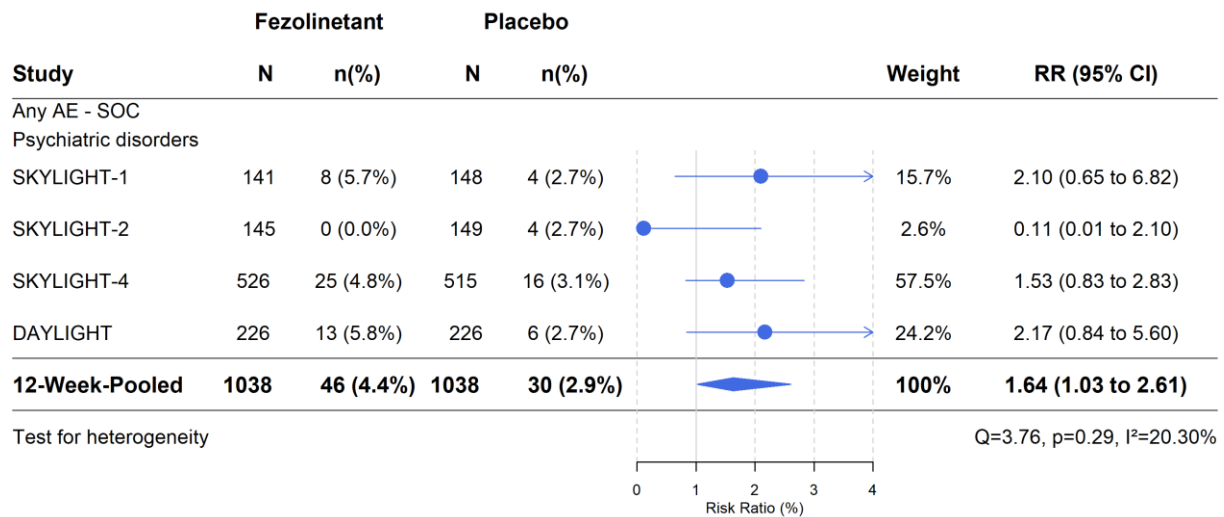


Abbildung 4-81: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse der SOC Psychiatrische Erkrankungen nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse events); CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

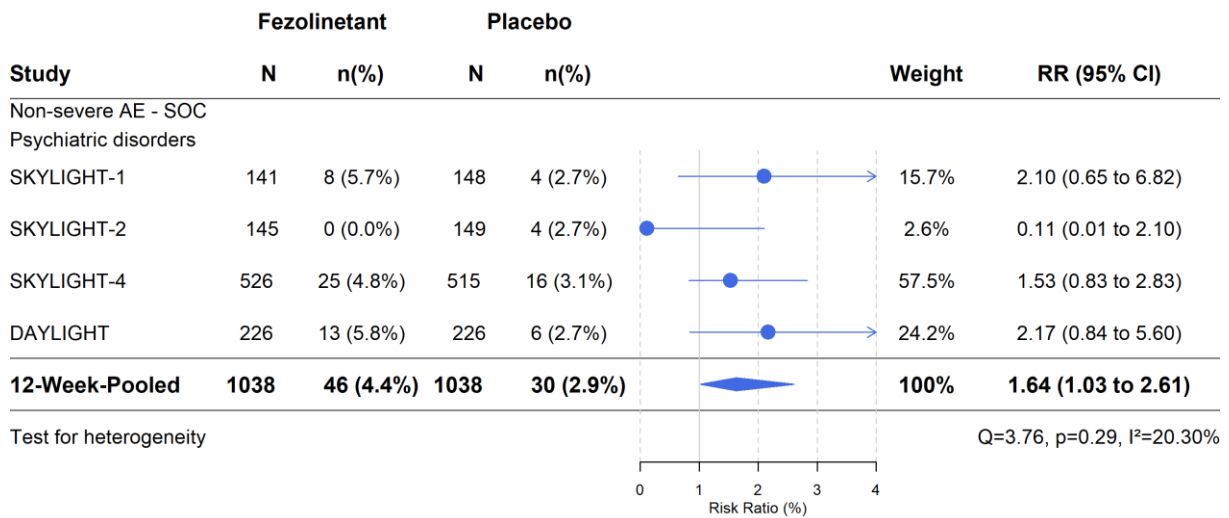


Abbildung 4-82: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse der SOC Psychiatrische Erkrankungen nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse events); CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

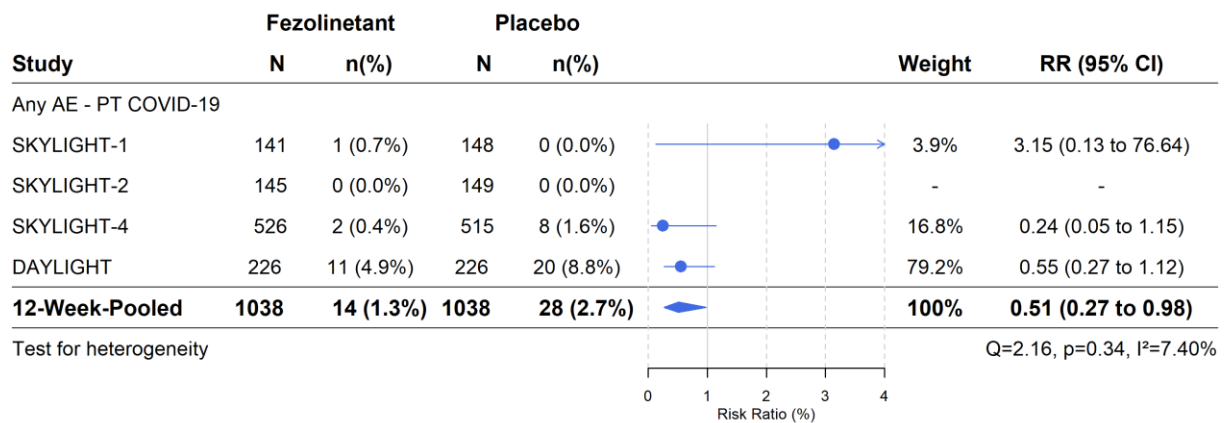


Abbildung 4-83: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse der PT COVID-19 nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse events); CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

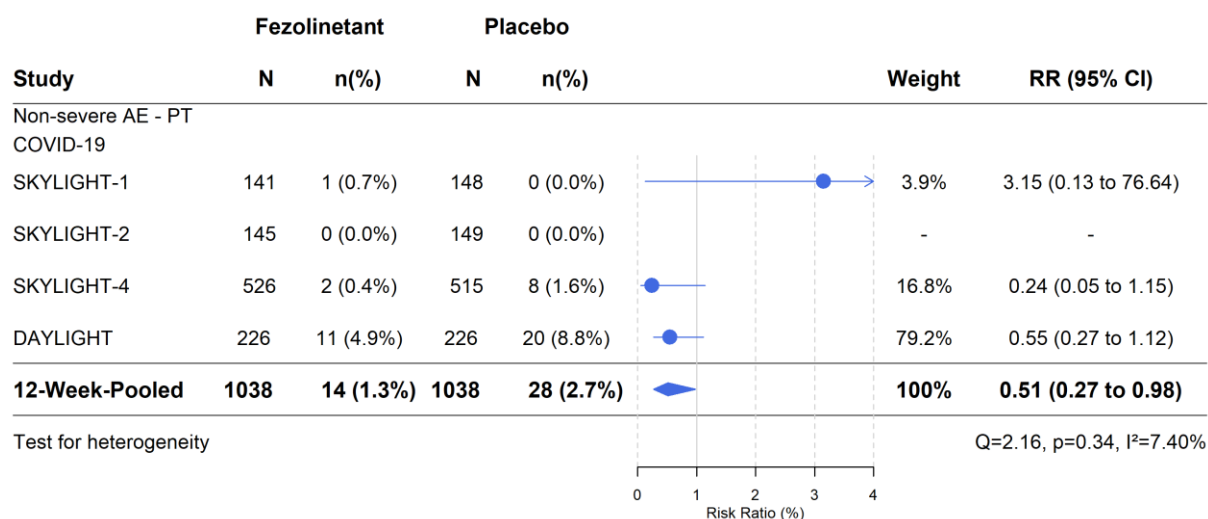


Abbildung 4-84: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse der PT COVID-19 nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse events); CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

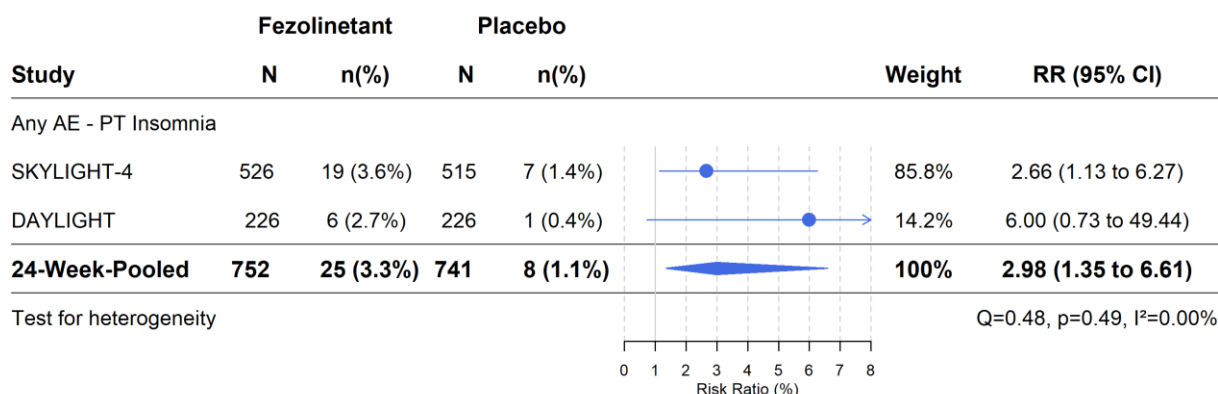


Abbildung 4-85: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse der PT Insomnie nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse events); CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

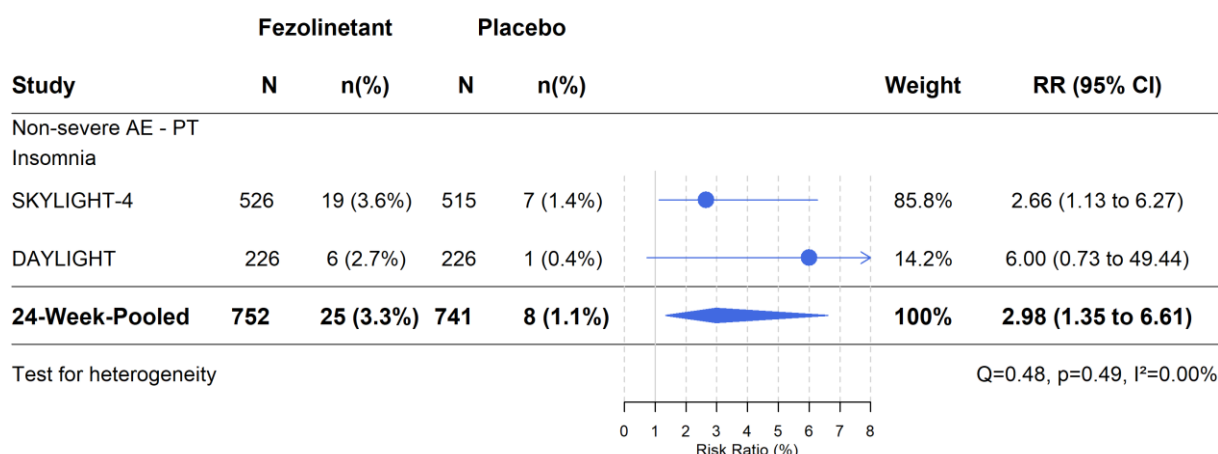


Abbildung 4-86: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse der PT Insomnia nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse events); CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

In den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT traten keine schwerwiegenden oder schweren AE auf, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten waren.

Nicht schwere Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind, werden vollständig im Anhang 4-G jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien dargestellt.

Tabelle 4-94: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT nach 12 Wochen aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT), die zum Abbruch der Studie führten

Abbruchgrund	Fezolinetant (N = 1038)	Placebo (N = 1038)
	n (%)	n (%)
Meta-Analyse 12 Wochen		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt	9 (0,9 %)	13 (1,3 %)
PT: Oberbauchschmerzen	3 (0,3 %)	3 (0,3 %)
PT: Abdominelle Schmerzen	2 (0,2 %)	2 (0,2 %)
PT: Übelkeit	2 (0,2 %)	5 (0,5 %)
PT: Blähungen	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Colitis	1 (0,1 %)	0
PT: Verstopfung	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)

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

Abbruchgrund	Fezolinetant (N = 1038)	Placebo (N = 1038)
	n (%)	n (%)
PT: Diarrhö	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Hämatochezie	1 (0,1 %)	0
PT: Erbrechen	1 (0,1 %)	0
PT: Mundtrockenheit	0	1 (0,1 %)
PT: Dyspepsie	0	2 (0,2 %)
PT: Flatulenz	0	1 (0,1 %)
PT: Glossodynie	0	1 (0,1 %)
PT: Orale Parästhesie	0	1 (0,1 %)
SOC: Untersuchungen		
Gesamt	6 (0,6 %)	4 (0,4 %)
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (0,2 %)	2 (0,2 %)
PT: Erhöhte Leberenzymwerte	2 (0,2 %)	0
PT: Abnormaler Leberfunktionstest	2 (0,2 %)	0
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	1 (0,1 %)
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	1 (0,1 %)
PT: Gewichtszunahme	0	2 (0,2 %)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt	6 (0,6 %)	3 (0,3 %)
PT: Insomnie	3 (0,3 %)	0
PT: Angstzustände	1 (0,1 %)	0
PT: Depressive Verstimmung	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Depression	1 (0,1 %)	0
PT: Reizbarkeit	0	1 (0,1 %)
PT: Panikattacken	0	1 (0,1 %)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	3 (0,3 %)	1 (0,1 %)
PT: Fatigue	2 (0,2 %)	0
PT: Kältegefühl	1 (0,1 %)	0
PT: Angeschwollenes Gesicht	0	1 (0,1 %)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	3 (0,3 %)	11 (1,1 %)
PT: Kopfschmerzen	2 (0,2 %)	8 (0,8 %)
PT: Schwindel	1 (0,1 %)	3 (0,3 %)
PT: Parästhesie	1 (0,1 %)	0
PT: Aufmerksamkeitsstörung	0	1 (0,1 %)
PT: Migräne	0	1 (0,1 %)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Gesamt	3 (0,3 %)	3 (0,3 %)
PT: Akne	1 (0,1 %)	0

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

Abbruchgrund	Fezolinetant (N = 1038)	Placebo (N = 1038)
	n (%)	n (%)
PT: Hirsutismus	1 (0,1 %)	0
PT: Ausschlag	1 (0,1 %)	0
PT: Alopezie	0	1 (0,1 %)
PT: Pruritus	0	1 (0,1 %)
PT: Hautverfärbung	0	1 (0,1 %)
SOC: Gutartige, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		
Gesamt	2 (0,2 %)	0
PT: Adenokarzinom der Gebärmutter Schleimhaut	1 (0,1 %)	0
PT: Leberkarzinom	1 (0,1 %)	0
PT: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (0,1 %)	0
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamt	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Diabetes mellitus	1 (0,1 %)	0
PT: Appetitserhöhung	0	1 (0,1 %)
SOC: Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes		
Gesamt	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Gelenkschmerzen	1 (0,1 %)	0
PT: Rückenschmerzen	0	1 (0,1 %)
SOC: Gefäßerkrankungen		
Gesamt	1 (0,1 %)	3 (0,3 %)
PT: Varikose	1 (0,1 %)	0
PT: Hitzewallungen	0	3 (0,3 %)
SOC: Herzerkrankungen		
Gesamt	0	1 (0,1 %)
PT: Angina pectoris	0	1 (0,1 %)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	0	2 (0,2 %)
PT: COVID-19	0	1 (0,1 %)
PT: Helicobacter-Infektion	0	1 (0,1 %)
SOC: Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust		
Gesamt	0	2 (0,2 %)
PT: Postmenopausale Blutungen	0	1 (0,1 %)
PT: Gebärmutterblutungen	0	1 (0,1 %)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Gesamt	0	1 (0,1 %)
PT: Atembeschwerden	0	1 (0,1 %)
Patientinnen konnten bei der Erfassung der Abbruchgründe mehrfach gezählt werden. Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Term); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (engl. System Organ Class)		

Tabelle 4-95: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT nach 24 Wochen aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT), die zum Abbruch der Studie führten

Abbruchgrund	Fezolinetant (N = 752)	Placebo (N = 741)
	n (%)	n (%)
Meta-Analyse 24 Wochen		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt	6 (0,8 %)	10 (1,3 %)
PT: Diarrhö	2 (0,3 %)	1 (0,1 %)
PT: Blähungen	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Abdominelle Schmerzen	1 (0,1 %)	3 (0,4 %)
PT: Oberbauchschmerzen	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Verstopfung	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Dyspepsie	0	1 (0,1 %)
PT: Flatulenz	0	1 (0,1 %)
PT: Übelkeit	0	2 (0,3 %)
PT: Angeschwollene Zunge	0	1 (0,1 %)
SOC: Untersuchungen		
Gesamt	6 (0,8 %)	2 (0,3 %)
PT: Erhöhte Leberenzymwerte	2 (0,3 %)	0
PT: Leberfunktionstest abnormal	2 (0,3 %)	0
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Transaminasen erhöht	1 (0,1 %)	0
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	1 (0,1 %)
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	1 (0,1 %)
PT: Gewichtszunahme	0	1 (0,1 %)
SOC: Erkrankung des Nervensystems		
Gesamt	6 (0,8 %)	8 (1,1 %)
PT: Kopfschmerzen	4 (0,5 %)	5 (0,7 %)
PT: Schwindel	1 (0,1 %)	2 (0,3 %)
PT: Migräne	1 (0,1 %)	0
PT: Parästhesie	1 (0,1 %)	0
PT: Aufmerksamkeitsstörung	0	1 (0,1 %)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt	6 (0,8 %)	3 (0,4 %)
PT: Insomnie	3 (0,4 %)	0
PT: Angstzustände	1 (0,1 %)	0
PT: Deprimierte Verstimmung	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Depression	1 (0,1 %)	0

Abbruchgrund	Fezolinetant (N = 752)	Placebo (N = 741)
	n (%)	n (%)
PT: Reizbarkeit	0	1 (0,1 %)
PT: Panikattacken	0	1 (0,1 %)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	4 (0,5 %)	2 (0,3 %)
PT: Fatigue	3 (0,4 %)	0
PT: Kältegefühl	1 (0,1 %)	0
PT: Asthenie	0	1 (0,1 %)
PT: Angeschwollenes Gesicht	0	1 (0,1 %)
SOC: Gutartige, maligne und unspezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		
Gesamt	3 (0,4 %)	1 (0,1 %)
PT: Adenokarzinom der Gebärmutter Schleimhaut	1 (0,1 %)	0
PT: Leberkarzinom	1 (0,1 %)	0
PT: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (0,1 %)	0
PT: Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	1 (0,1 %)	0
PT: Fibroadenom der Brust	0	1 (0,1 %)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Gesamt	3 (0,4 %)	2 (0,3 %)
PT: Akne	1 (0,1 %)	0
PT: Hirsutismus	1 (0,1 %)	0
PT: Ausschlag	1 (0,1 %)	0
PT: Alopezie	0	1 (0,1 %)
PT: Pruritus	0	1 (0,1 %)
SOC: Gefäßerkrankungen		
Gesamt	2 (0,3 %)	2 (0,3 %)
PT: Hypertonie	1 (0,1 %)	0
PT: Varikose	1 (0,1 %)	0
PT: Hitzewallungen	0	2 (0,3 %)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamt	1 (0,1 %)	0
PT: Diabetes mellitus	1 (0,1 %)	0
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Arthralgie	1 (0,1 %)	0
PT: Schmerzen in den Extremitäten	1 (0,1 %)	0
PT: Rückenschmerzen	0	1 (0,1 %)
SOC: Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust		
Gesamt	1 (0,1 %)	3 (0,4 %)
PT: Vaginale Blutungen	1 (0,1 %)	0
PT: Hyperplasie der Gebärmutter Schleimhaut	0	1 (0,1 %)

Abbruchgrund	Fezolinetant (N = 752)	Placebo (N = 741)
	n (%)	n (%)
PT: Postmenopausale Blutungen	0	1 (0,1 %)
PT: Gebärmutterblutungen	0	1 (0,1 %)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Gesamt	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
PT: Lungenembolie	1 (0,1 %)	0
PT: Atembeschwerden	0	1 (0,1 %)
SOC: Herzerkrankungen		
Gesamt	0	2 (0,3 %)
PT: Angina pectoris	0	1 (0,1 %)
PT: Koronararterien-dissektion	0	1 (0,1 %)
PT: Myokardinfarkt	0	1 (0,1 %)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	0	2 (0,3 %)
PT: COVID-19	0	1 (0,1 %)
PT: Helicobacter-Infektion	0	1 (0,1 %)
Patientinnen konnten bei der Erfassung der Abbruchgründe mehrfach gezählt werden. Abkürzungen: N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Term); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (engl. System Organ Class)		

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

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (AE) wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Weiterhin wurden die Ergebnisse der SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT in einer Meta-Analyse nach 24 Wochen zusammengefasst. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.5.2 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) – RCT

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 DAYLIGHT)	<p>Definition</p> <p>Die Definition von AE im Allgemeinen, sowie der Schweregrade und die Definition von schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen sind der Operationalisierung von AE zu entnehmen (4.3.1.3.5.1).</p> <p>AE von besonderem Interesse</p> <p>Folgende AE von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest, AESI) wurden studienübergreifend betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebärmutterblutungen • Endometrium-hyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium • Erhöhte Leberwerte • Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust > 7 % • Thrombozytopenie • Suchtanfälligkeit • Depressionen • Schlaflosigkeit • Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen <p>Folgende Ereignisse werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche AESI • Schwerwiegende AESI • Schwere AESI • Nicht-schwere AESI <p>Analysen</p> <p>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patientinnen in der Population des Safety Analysis Sets (SAF-Population) mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das unstratifizierte Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Der p-Wert basiert auf einem exakten Test nach Fisher.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Nicht schwere AESI werden im Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien) dargestellt.</p>
SKYLIGHT-1	Es werden die AESI dargestellt, die im Rahmen der doppelblinden randomisierten Behandlungsphase (12 Wochen) dokumentiert wurden.
SKYLIGHT-2	Es werden die AESI dargestellt, die im Rahmen der doppelblinden randomisierten Behandlungsphase (12 Wochen) dokumentiert wurden.
SKYLIGHT-4	<p>Folgende AESI wurden post-hoc betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie • Suchtanfälligkeit • Depressionen • Schlaflosigkeit • Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen <p>Die AESI wurden über einen Zeitraum von 52 Wochen dokumentiert.</p>

Studie	Operationalisierung
DAYLIGHT	<p>Folgende AESI wurden post-hoc betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust > 7 % • Thrombozytopenie • Suchtanfälligkeit • Depressionen • Schlaflosigkeit • Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen <p>Die AESI wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen dokumentiert.</p>
Meta-Analyse	<p>Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolten Behandlungseffekte wurden unter Verwendung einer inversen Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte (log(RR), log(OR) und RD) und Varianzen berechnet.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Ergebnisse werden tabellarisch sowie graphisch in Form von Forest Plots dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set</p>	

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

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SKYLIGHT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SKYLIGHT-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAYLIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Studien. Weder Patientinnen noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor konnten im Rahmen des

randomisierten Studienzeitraums Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurde nach klinischen Standards beurteilt.

Das ITT-Prinzip wurde in den vorliegenden Studien adäquat umgesetzt. Die Studienpopulation der Studie DAYLIGHT wurde vollständig für die Analysen herangezogen. Entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung sowie um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, erfolgte bei den SKYLIGHT-Studien eine Einschränkung auf Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen. Dieses Vorgehen hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf der gleichmäßigen Verteilung der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kamen, im Fezolinetant- und Placebo-Arm hinsichtlich demographischer und weiterer Merkmale zu Studienstart, und damit auch auf den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-98: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Gebärmutterblutungen bis Woche 12								
Meta-Analyse	1038	14 (1,3 %)	1038	22 (2,1 %)	0,64 [0,33 – 1,24]	0,63 [0,32 – 1,24]	-0,008 [-0,05 – 0,04]	0,183
SKYLIGHT-1	141	2 (1,4 %)	148	2 (1,4 %)	1,05 [0,15 – 7,35]	1,05 [0,15 – 7,56]	0,00 [-0,12 – 0,12]	1,000
SKYLIGHT-2	145	1 (0,7 %)	149	1 (0,7 %)	1,03 [0,07 – 16,27]	1,03 [0,06 – 16,59]	0,00 [-0,12 – 0,12]	1,000
SKYLIGHT-4	526	7 (1,3 %)	515	12 (2,3 %)	0,57 [0,23 – 1,44]	0,57 [0,22 – 1,45]	-0,01 [-0,07 – 0,05]	0,254
DAYLIGHT	226	4 (1,8 %)	226	7 (3,1 %)	0,57 [0,17 – 1,93]	0,56 [0,16 – 1,95]	-0,01 [-0,11 – 0,08]	0,544
Gebärmutterblutungen bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	17 (2,3 %)	741	26 (3,5 %)	0,65 [0,35 – 1,18]	0,64 [0,34 – 1,19]	-0,01 [-0,06 – 0,04]	0,155
SKYLIGHT-4	526	11 (2,1 %)	515	16 (3,1 %)	0,67 [0,32 – 1,44]	0,67 [0,31 – 1,45]	-0,01 [-0,07 – 0,05]	0,334

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
DAYLIGHT	226	6 (2,7 %)	226	10 (4,4 %)	0,60 [0,22 – 1,62]	0,59 [0,21 – 1,65]	-0,02 [-0,11 – 0,08]	0,446
Gebärmutterblutungen bis Woche 52								
SKYLIGHT -4	526	16 (3,0 %)	515	22 (4,3 %)	0,71 [0,38 – 1,34]	0,70 [0,37 – 1,35]	-0,01 [-0,07 – 0,05]	0,324
Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 12								
Meta- Analyse	1038	1 (0,1 %)	1038	0	-	-	-	-
SKYLIGHT -1	141	0	148	0	-	-	-	-
SKYLIGHT -2	145	0	149	0	-	-	-	-
SKYLIGHT -4	526	1 (0,2 %)	515	0	2,94 [0,12 – 71,94]	2,94 [0,12 – 72,41]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
DAYLIGHT	226	0	226	0	-	-	-	-
Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 24								
Meta- Analyse	752	3 (0,4 %)	741	3 (0,4 %)	0,99 [0,18 – 5,38]	0,99 [0,18 – 5,42]	0,00 [-0,05 – 0,05]	0,989
SKYLIGHT -4	526	2 (0,4 %)	515	1 (0,2 %)	1,96 [0,18 – 21,53]	1,96 [0,18 – 21,70]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
DAYLIGHT	226	1 (0,4 %)	226	2 (0,9 %)	0,50 [0,05 – 5,48]	0,50 [0,05 – 5,53]	0,00 [-0,10 – 0,09]	1,000
Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 52								
SKYLIGHT -4	526	4 (0,8 %)	515	2 (0,4 %)	1,96 [0,36 – 10,64]	1,97 [0,36 – 10,78]	0,00 [-0,06 – 0,07]	0,687
Thrombozytopenie bis Woche 12								
Meta- Analyse	1038	1 (0,1 %)	1038	2 (0,2 %)	0,64 [0,08 – 5,19]	0,64 [0,08 – 5,23]	0,00 [-0,08 – 0,07]	0,678
SKYLIGHT -1	141	1 (0,7 %)	148	1 (0,7 %)	1,05 [0,07 – 16,62]	1,05 [0,07 – 16,95]	0,00 [-0,12 – 0,12]	1,000
SKYLIGHT -2	145	0	149	0	-	-	-	-
SKYLIGHT -4	526	0	515	0	-	-	-	-
DAYLIGHT	226	0	226	1 (0,4 %)	0,33 [0,01 – 8,14]	0,33 [0,01 – 8,19]	0,00 [-0,10 – 0,09]	1,000
Thrombozytopenie bis Woche 24								
Meta- Analyse	752	0	741	1 (0,1 %)	-	-	-	-
SKYLIGHT -4	526	0	515	0	-	-	-	-

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
DAYLIGHT	226	0	226	1 (0,4 %)	0,33 [0,01 – 8,14]	0,33 [0,01 – 8,19]	0,00 [-0,10 – 0,09]	1,000
Thrombozytopenie bis Woche 52								
SKYLIGHT -4	526	1 (0,2 %)	515	1 (0,2 %)	0,98 [0,06 – 15,61]	0,98 [0,06 – 15,69]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
Erhöhte Leberwerte bis Woche 12								
Meta- Analyse	1038	23 (2,2 %)	1038	18 (1,7 %)	1,25 [0,67 – 2,34]	1,26 [0,66 – 2,39]	0,01 [-0,04 – 0,05]	0,486
SKYLIGHT -1	141	6 (4,3 %)	148	4 (2,7 %)	1,57 [0,45 – 5,46]	1,60 [0,44 – 5,79]	0,02 [-0,10 – 0,13]	0,533
SKYLIGHT -2	145	4 (2,8 %)	149	1 (0,7 %)	4,11 [0,47 – 36,34]	4,20 [0,46 – 38,02]	0,02 [-0,09 – 0,14]	0,209
SKYLIGHT -4	526	7 (1,3 %)	515	9 (1,7 %)	0,76 [0,29 – 2,03]	0,76 [0,28 – 2,05]	0,00 [-0,07 – 0,06]	0,623
DAYLIGHT	226	6 (2,7 %)	226	4 (1,8 %)	1,50 [0,43 – 5,24]	1,51 [0,42 – 5,44]	0,01 [-0,09 – 0,10]	0,751
Erhöhte Leberwerte bis Woche 24								
Meta- Analyse	752	22 (2,9 %)	741	16 (2,2 %)	1,36 [0,72 – 2,57]	1,37 [0,71 – 2,63]	0,01 [-0,04 – 0,06]	0,349
SKYLIGHT -4	526	12 (2,3 %)	515	10 (1,9 %)	1,18 [0,51 – 2,70]	1,18 [0,51 – 2,75]	0,00 [-0,06 – 0,06]	0,830
DAYLIGHT	226	10 (4,4 %)	226	6 (2,7 %)	1,67 [0,62 – 4,51]	1,70 [0,61 – 4,75]	0,02 [-0,08 – 0,11]	0,446
Erhöhte Leberwerte bis Woche 52								
SKYLIGHT -4	526	25 (4,8 %)	515	19 (3,7 %)	1,29 [0,72 – 2,31]	1,30 [0,71 – 2,40]	0,01 [-0,05 – 0,07]	0,443
Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust \geq 7 % bis Woche 12								
Meta- Analyse	1038	3 (0,3 %)	1038	3 (0,3 %)	1,04 [0,24 – 4,47]	1,04 [0,24 – 4,50]	0,00 [-0,04 – 0,04]	0,962
SKYLIGHT -1	141	1 (0,7 %)	148	0	3,15 [0,13 – 76,64]	3,17 [0,13 – 78,48]	0,01 [-0,11 – 0,12]	0,488
SKYLIGHT -2	145	0	149	1 (0,7 %)	0,34 [0,01 – 8,34]	0,34 [0,01 – 8,42]	-0,01 [-0,12 – 0,11]	1,000
SKYLIGHT -4	526	2 (0,4 %)	515	1 (0,2 %)	1,96 [0,18 – 21,53]	1,96 [0,18 – 21,70]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
DAYLIGHT	226	0	226	1 (0,4 %)	0,33 [0,01 – 8,14]	0,33 [0,01 – 8,19]	0,00 [-0,10 – 0,09]	1,000
Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust \geq 7 % bis Woche 24								
Meta- Analyse	752	8 (1,1 %)	741	5 (0,7 %)	1,59 [0,49 – 5,13]	1,59 [0,49 – 5,19]	0,00 [-0,05 – 0,06]	0,442

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
SKYLIGHT -4	526	7 (1,3 %)	515	3 (0,6 %)	2,29 [0,59 – 8,79]	2,30 [0,59 – 8,95]	0,01 [-0,05 – 0,07]	0,342
DAYLIGHT	226	1 (0,4 %)	226	2 (0,9 %)	0,50 [0,05 – 5,48]	0,50 [0,05 – 5,53]	0,00 [-0,10 – 0,09]	1,000
Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust \geq 7 % bis Woche 52								
SKYLIGHT -4	526	9 (1,7 %)	515	10 (1,9 %)	0,88 [0,36 – 2,15]	0,88 [0,35 – 2,18]	0,00 [-0,06 – 0,06]	0,821
Suchtanfälligkeit bis Woche 12								
Meta- Analyse	1038	0	1038	1 (0,1 %)	-	-	-	-
SKYLIGHT -1	141	0	148	0	-	-	-	-
SKYLIGHT -2	145	0	149	1 (0,7 %)	0,34 [0,01 – 8,34]	0,34 [0,01 – 8,42]	-0,01 [-0,12 – 0,11]	1,000
SKYLIGHT -4	526	0	515	0	-	-	-	-
DAYLIGHT	226	0	226	0	-	-	-	-
Suchtanfälligkeit bis Woche 24								
Meta- Analyse	752	0	741	0	-	-	-	-
SKYLIGHT -4	526	0	515	0	-	-	-	-
DAYLIGHT	226	0	226	0	-	-	-	-
Suchtanfälligkeit bis Woche 52								
SKYLIGHT -4	526	0	515	0	-	-	-	-
Depression bis Woche 12								
Meta- Analyse	1038	9 (0,9 %)	1038	13 (1,3 %)	0,77 [0,32 – 1,84]	0,77 [0,32 – 1,85]	0,00 [-0,05 – 0,04]	0,557
SKYLIGHT -1	141	3 (2,1 %)	148	2 (1,4 %)	1,57 [0,27 – 9,28]	1,59 [0,26 – 9,64]	0,01 [-0,11 – 0,12]	0,678
SKYLIGHT -2	145	0	149	3 (2,0 %)	0,15 [0,01 – 2,82]	0,14 [0,01 – 2,81]	-0,02 [-0,14 – 0,10]	0,248
SKYLIGHT -4	526	4 (0,8 %)	515	6 (1,2 %)	0,65 [0,19 – 2,30]	0,65 [0,18 – 2,32]	0,00 (-0,07 – 0,06]	0,543
DAYLIGHT	226	2 (0,9 %)	226	2 (0,9 %)	1,00 [0,14 – 7,04]	1,00 [0,14 – 7,16]	0,00 [-0,09 – 0,09]	1,000
Depression bis Woche 24								
Meta- Analyse	752	9 (1,2 %)	741	11 (1,5 %)	0,80 [0,33 – 1,95]	0,80 [0,33 – 1,97]	0,00 [-0,05 – 0,05]	0,629
SKYLIGHT -4	526	6 (1,1 %)	515	9 (1,7 %)	0,65 [0,23 – 1,82]	0,65 [0,23 – 1,84]	-0,01 [-0,07 – 0,06]	0,447

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
DAYLIGHT	226	3 (1,3 %)	226	2 (0,9 %)	1,50 [0,25 – 8,89]	1,51 [0,25 – 9,10]	0,00 [-0,09 – 0,10]	1,000
Depression bis Woche 52								
SKYLIGHT -4	526	9 (1,7 %)	515	10 (1,9 %)	0,88 [0,36 – 2,15]	0,88 [0,35 – 2,18]	0,00 [-0,06 – 0,06]	0,821
Schlaflosigkeit bis Woche 12								
Meta- Analyse	1038	3 (0,3 %)	1038	4 (0,4 %)	0,77 [0,17 – 3,50]	0,77 [0,17 – 3,52]	0,00 [-0,05 – 0,05]	0,734
SKYLIGHT -1	141	1 (0,7 %)	148	1 (0,7 %)	1,05 [0,07 – 16,62]	1,05 [0,07 – 16,95]	0,00 [-0,12 – 0,12]	1,000
SKYLIGHT -2	145	1 (0,7 %)	149	1 (0,7 %)	1,03 [0,07 – 16,27]	1,03 [0,06 – 16,59]	0,00 [-0,12 – 0,12]	1,000
SKYLIGHT -4	526	1 (0,2 %)	515	2 (0,4 %)	0,49 [0,05 – 5,38]	0,49 [0,04 – 5,41]	0,00 [-0,06 – 0,06]	0,621
DAYLIGHT	226	0	226	0	-	-	-	-
Schlaflosigkeit bis Woche 24								
Meta- Analyse	752	3 (0,4 %)	741	3 (0,4 %)	-	-	-	-
SKYLIGHT -4	526	3 (0,6 %)	515	3 (0,6 %)	0,98 [0,20 – 4,83]	0,98 [0,20 – 4,87]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
DAYLIGHT	226	0	226	0	-	-	-	-
Schlaflosigkeit bis Woche 52								
SKYLIGHT -4	526	4 (0,8 %)	515	4 (0,8 %)	0,98 [0,25 – 3,89]	0,98 [0,24 – 3,94]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
Auswirkungen auf Erinnerungsvermögen bis Woche 12								
Meta- Analyse	1038	1 (0,1 %)	1038	1 (0,1 %)	-	-	-	-
SKYLIGHT -1	141	0	148	0	-	-	-	-
SKYLIGHT -2	145	0	149	0	-	-	-	-
SKYLIGHT -4	526	1 (0,2 %)	515	1 (0,2 %)	0,98 [0,06 – 15,61]	0,98 [0,06 – 15,69]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
DAYLIGHT	226	0	226	0	-	-	-	-
Auswirkungen auf Erinnerungsvermögen bis Woche 24								
Meta- Analyse	752	1 (0,1 %)	741	1 (0,1 %)	-	-	-	-
SKYLIGHT -4	526	1 (0,2 %)	515	1 (0,2 %)	0,98 [0,06 – 15,61]	0,98 [0,06 – 15,69]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
DAYLIGHT	226	0	226	0	-	-	-	-
Auswirkungen auf Erinnerungsvermögen bis Woche 52								

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^a			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
SKYLIGHT -4	526	1 (0,2 %)	515	1 (0,2 %)	0,98 [0,06 – 15,61]	0,98 [0,06 – 15,69]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000

Patientinnen mit mehrfachen AE innerhalb einer AESI wurden nur einmal gezählt.

a: Die Ergebnisse wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet. Für die vollständigen Ergebnisse siehe Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien).

RR, OR und RD auf Einzelstudienenebene wurden mittels eines unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatzes ermittelt. Die 95 %-KI basieren auf Wald (RR, OR) oder Santner-Snell (RD).

p-Werte der Einzelstudienresultate basieren auf einem exakten Test nach Fisher.

Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.

Korrektur der Stetigkeit für im Falle von keinen/ 100 % Ereignissen in einem Behandlungsarm.

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (engl. System Organ Class)

Eine Übersicht der in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT aufgetretenen Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest, AESI) ist in Tabelle 4-98 dargestellt. Die Meta-Analyse 12W fasst die Ergebnisse aller vier Studien zusammen, wohingegen in die Meta-Analyse 24W die Ergebnisse der SKYLIGHT-4- und DAYLIGHT-Studie eingehen.

Gebärmutterblutungen

Bei der Betrachtung von Gebärmutterblutungen zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit bezüglich dieses AESI vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 14/ 1038 Patientinnen (1,3 %) Gebärmutterblutungen im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden Gebärmutterblutungen bei 22/ 1038 Patientinnen (2,1 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei 17/ 752 Patientinnen (2,3 %) im Fezolinetant-Arm und bei 26/ 741 Patientinnen (3,5 %) im Placebo-Arm Gebärmutterblutungen. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, mit 16/ 526 Patientinnen (3,0 %) im Fezolinetant-Arm und 22/ 515 Patientinnen (4,3 %) im Placebo-Arm, die Gebärmutterblutungen erlitten.

Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium

Bei der Betrachtung von Endometriumhyperplasien, -krebs oder eines pathologisch proliferativen Endometriums zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit bezüglich dieses AESI vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 1/ 1038 Patientinnen (0,1 %) Endometriumhyperplasie, -krebs oder ein pathologisch

proliferatives Endometrium im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden dieses AESI bei keiner Patientin dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei 3/ 752 Patientinnen (0,4 %) im Fezolinetant-Arm und bei 3/ 741 Patientinnen (0,4 %) im Placebo-Arm Endometriumhyperplasien, -krebs oder ein pathologisch proliferatives Endometrium. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, mit 4/ 526 Patientinnen (0,8 %) im Fezolinetant-Arm und 2/ 515 Patientinnen (0,4 %) im Placebo-Arm, die dieses AESI erlitten.

Thrombozytopenien

Bei der Betrachtung von Thrombozytopenien zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit bezüglich dieses AESI vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 1/ 1038 Patientinnen (0,1 %) Thrombozytopenien im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden Thrombozytopenien bei 2/ 1038 Patientinnen (0,2 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei keiner Patientin im Fezolinetant-Arm und bei 1/ 741 Patientinnen (0,1 %) im Placebo-Arm Thrombozytopenien. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, mit 1/ 526 Patientinnen (0,2 %) im Fezolinetant-Arm und 1/ 515 Patientinnen (0,2 %) im Placebo-Arm, die dieses AESI erlitten.

Erhöhte Leberwerte

Bei der Betrachtung von erhöhten Leberwerten zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit bezüglich dieses AESI vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 23/ 1038 Patientinnen (2,2 %) erhöhte Leberwerte im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurde dieses AESI bei 18/ 1038 Patientinnen (1,7 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei 22/ 752 Patientinnen (2,9 %) im Fezolinetant-Arm und bei 16/ 741 Patientinnen (2,2 %) im Placebo-Arm erhöhte Leberwerte. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, mit 25/ 526 Patientinnen (4,8 %) im Fezolinetant-Arm und 19/ 515 Patientinnen (3,7 %) im Placebo-Arm, die dieses AESI erlitten.

Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 %

Bei der Betrachtung von Knochenfrakturen oder Knochendichteverlust ≥ 7 % zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit bezüglich dieses AESI vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 3/ 1038 Patientinnen (0,3 %) Knochenfrakturen oder ein Knochendichteverlust ≥ 7 % im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden dieses AESI bei 3/ 1038 Patientinnen (0,3 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei 8/ 752 Patientinnen (1,1 %) im Fezolinetant-Arm und bei 5/ 741 Patientinnen (0,7 %) im Placebo-Arm Knochenfrakturen oder ein Knochendichteverlust ≥ 7 %. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, mit 9/ 526 Patientinnen (1,7 %) im Fezolinetant-Arm und 10/ 515 Patientinnen (1,9 %) im Placebo-Arm, die dieses AESI erlitten.

Suchtanfälligkeit

Für das AESI Suchtanfälligkeit konnte aufgrund zu weniger Ereignisse in den Studien keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Suchtanfälligkeit trat in der Studie SKYLIGHT-2 bis Woche zwölf bei keiner Patientin im Fezolinetant-Arm und bei 1/ 149 Patientinnen (0,7 %) im Placebo-Arm auf. In den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT zeigte sich keine Suchtanfälligkeit. Hinsichtlich Suchtanfälligkeit lagen somit in keiner der Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fezolinetant und Placebo vor, das Sicherheitsprofil von Fezolinetant ist folglich auf Placebo-Niveau.

Depression

Bei der Betrachtung von Depressionen zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit bezüglich dieses AESI vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 9/ 1038 Patientinnen (0,9 %) Depressionen im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden dieses AESI bei 13/ 1038 Patientinnen (1,3 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich bei 9/ 752 Patientinnen (1,2 %) im Fezolinetant-Arm und bei 11/ 741 Patientinnen (1,5 %) im Placebo-Arm Depressionen. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen vor, mit 9/ 526 Patientinnen (1,7 %) im Fezolinetant-Arm und 10/ 515 Patientinnen (1,9 %) im Placebo-Arm, die dieses AESI erlitten.

Schlaflosigkeit

Bei der Betrachtung von Schlaflosigkeit zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit bezüglich dieses AESI vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse trat bis Woche zwölf bei 3/ 1038 Patientinnen (0,3 %) Schlaflosigkeit im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurde dieses AESI bei 4/ 1038 Patientinnen (0,4 %) dokumentiert. In der Meta-Analyse 24W zeigte sich bei 3/ 752 Patientinnen (0,4 %) im Fezolinetant-Arm und bei 3/ 741 Patientinnen (0,4 %) im Placebo-Arm Schlaflosigkeit. Vergleichbare Anteile lagen ebenfalls in der SKYLIGHT-4-Studie nach 52 Wochen erfasst, mit 4/ 526 Patientinnen (0,8 %) im Fezolinetant-Arm und 4/ 515 Patientinnen (0,8 %) im Placebo-Arm, die dieses AESI erlitten.

Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen

Für das AESI Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen konnte aufgrund zu weniger Ereignisse in den Studien keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen traten in der Studie SKYLIGHT-4 bis Woche zwölf, 24 und 52 jeweils bei 1/ 526 Patientinnen (0,2 %) im Fezolinetant-Arm und 1/ 515 Patientinnen (0,2 %) im Placebo-Arm auf. In den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT zeigten sich keine Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen. Es lagen somit in keiner der Studien statistisch signifikante Unterschiede in zwischen Fezolinetant und Placebo vor.

Fazit: Bei der Betrachtung der AESI Gebärmutterblutungen, Endometriumhyperplasien, -krebs oder einem pathologisch proliferativem Endometrium, Thrombozytopenie, erhöhten Leberwerten, Knochenfrakturen oder Knochendichteverlusten $\geq 7\%$, Depressionen und Schlaflosigkeit als AESI zeigten sich vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und

Placebo. In den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Weiterhin trat das AESI Suchtanfälligkeit nur bei einer Patientin des Placebo-Arms in der SKYLIGHT-1-Studie und Auswirkungen auf Erinnerungsvermögen bei jeweils einer Patientin des Fezolinetant-Arms und des Placebo-Arms der SKYLIGHT-4-Studie auf. Es lagen somit in keiner der Studien statistisch signifikanten Unterschiede in zwischen Fezolinetant und Placebo vor.

Tabelle 4-99: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)

Studie ^a	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^b			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 12								
Meta-Analyse	1038	1 (0,1 %)	1038	0	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	526	1 (0,2 %)	515	0	2,94 [0,12 – 71,94]	2,94 [0,12 – 72,41]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	2 (0,3 %)	741	0	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	526	2 (0,4 %)	515	0	4,90 [0,24 – 101,73]	4,91 [0,24 – 102,61]	0,00 [-0,06 – 0,07]	0,50
Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 52								
SKYLIGHT-4	526	2 (0,4 %)	515	0	4,90 [0,24 – 101,73]	4,91 [0,24 – 102,61]	0,00 [-0,06 – 0,07]	0,50
Erhöhte Leberwerte bis Woche 12								
Meta-Analyse	1038	3 (0,3 %)	1038	0	3,89 [0,43 – 35,08]	3,91 [0,43 – 35,46]	0,00 [-0,05 – 0,06]	0,226
SKYLIGHT-4	526	1 (0,2 %)	515	0	2,94 [0,12 – 71,94]	2,94 [0,12 – 72,41]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
DAYLIGHT	226	2 (0,9 %)	226	0	5,00 [0,24 – 103,57]	5,05 [0,24 – 105,67]	0,01 [-0,09 – 0,10]	0,499
Erhöhte Leberwerte bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	3 (0,4 %)	741	0	3,89 [0,43 – 35,08]	3,91 [0,43 – 35,46]	0,00 [-0,05 – 0,06]	0,226
SKYLIGHT-4	526	1 (0,2 %)	515	0	2,94 [0,12 – 71,94]	2,94 [0,12 – 72,41]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
DAYLIGHT	226	2 (0,9 %)	226	0	5,00 [0,24 – 103,57]	5,05 [0,24 – 105,67]	0,01 [-0,09 – 0,10]	0,499
Erhöhte Leberwerte bis Woche 52								
SKYLIGHT-4	526	2 (0,4 %)	515	0	4,90 [0,24 – 101,73]	4,91 [0,24 – 102,61]	0,00 [-0,06 – 0,07]	0,50
Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 % bis Woche 24								

Studie ^a	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^b			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
Meta-Analyse	752	2 (0,3 %)	741	0	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	526	2 (0,4 %)	515	0	4,90 [0,24 – 101,73]	4,91 [0,24 – 102,61]	0,00 [-0,06 – 0,07]	0,50
Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust \geq 7 % bis Woche 52								
SKYLIGHT-4	526	2 (0,4 %)	515	0	4,90 [0,24 – 101,73]	4,91 [0,24 – 102,61]	0,00 [-0,06 – 0,07]	0,50
<p>a: Schwerwiegende AESI wurden für alle Einzelstudien erhoben. In der Tabelle werden jedoch nur die Einzelstudien dargestellt, in denen mindestens ein AESI aufgetreten ist.</p> <p>b: Die Ergebnisse wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet. Für die vollständigen Ergebnisse siehe Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien).</p> <p>Patientinnen mit mehrfachen AE innerhalb einer AESI wurden nur einmal gezählt.</p> <p>RR, OR und RD auf Einzelstudienebene wurden mittels eines unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatzes ermittelt. Die 95 %-KI basieren auf Wald (RR, OR) oder Santner-Snell (RD).</p> <p>p-Werte der Einzelstudienresultate basieren auf einem exakten Test nach Fisher.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Korrektur der Stetigkeit für im Falle von keinen/ 100 % Ereignissen in einem Behandlungsarm.</p> <p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (engl. System Organ Class)</p>								

Eine Übersicht der in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT aufgetretenen schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest, AESI) ist in Tabelle 4-99 dargestellt. Die Meta-Analyse 12W fasst die Ergebnisse aller vier Studien zusammen, wohingegen in die Meta-Analyse 24W die Ergebnisse der SKYLIGHT-4- und DAYLIGHT-Studie eingehen.

Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium

Bei der Betrachtung von schwerwiegenden Endometriumhyperplasien, -krebs oder einem pathologisch proliferativen Endometrium konnte aufgrund zu weniger Ereignisse in den Studien keine Meta-Analyse durchgeführt werden. In der SKYLIGHT-4-Studie traten nach zwölf Wochen bei 1/ 526 Patientinnen (0,2 %) schwerwiegende Endometriumhyperplasien, -krebs oder ein pathologisch proliferatives Endometrium im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurde dieses AESI bei keiner Patientin dokumentiert. Nach 24 und 52 Wochen zeigten sich in der SKYLIGHT-4-Studie bei jeweils 2/ 526 Patientinnen (0,4 %) im Fezolinetant-Arm und bei keiner Patientin im Placebo-Arm schwerwiegende Endometriumhyperplasien, -krebs oder ein pathologisch proliferatives Endometrium. Hinsichtlich schwerwiegender Endometriumphyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferativem Endometrium lagen somit in

keiner der Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fezolinetant und Placebo vor, das Sicherheitsprofil von Fezolinetant ist folglich auf Placebo-Niveau.

Erhöhte Leberwerte

Weiterhin zeigte sich bei der Betrachtung von schwerwiegenden erhöhten Leberwerten zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit bezüglich dieses schwerwiegenden AESI vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor. In der Meta-Analyse 12W wurden bei 3/ 1038 Patientinnen (0,3 %) und in der Meta-Analyse 24W bei 3/ 752 Patientinnen (0,4 %) schwerwiegende erhöhte Leberwerte im Fezolinetant-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm wurde dieses AESI bei keiner Patientin dokumentiert. In der SKYLIGHT-4-Studie traten bis Woche 52 schwerwiegende erhöhte Leberwerte bei 2/ 526 Patientinnen (0,4 %) im Fezolinetant-Arm und bei keiner Patientin im Placebo-Arm auf.

Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 %

Bei der Betrachtung von schwerwiegenden Knochenfrakturen oder Knochendichteverlust ≥ 7 % konnte aufgrund zu weniger Ereignisse in den Studien keine Meta-Analyse durchgeführt werden. In keiner Studie traten nach zwölf Wochen schwerwiegenden Knochenfrakturen oder Knochendichteverlust ≥ 7 % auf. In der SKYLIGHT-4-Studie nach 24 und 52 Wochen wurden schwerwiegende Knochenfrakturen oder ein Knochendichteverlust ≥ 7 % bei jeweils 2/ 526 Patientinnen (0,4 %) im Fezolinetant-Arm berichtet. Im Placebo-Arm wurde dieses AESI bei keiner Patientin erfasst. Hinsichtlich schwerwiegender Knochenfrakturen oder Knochendichteverlust ≥ 7 % lagen somit in keiner der Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fezolinetant und Placebo vor, das Sicherheitsprofil von Fezolinetant ist folglich auf Placebo-Niveau.

Fazit: Schwerwiegende Endometriumhyperplasien, -krebs oder ein pathologisch proliferatives Endometrium, erhöhte Leberwerte und Knochenfrakturen oder Knochendichteverluste ≥ 7 % traten in der SKYLIGHT-4-Studie nur bei vereinzelt Patientinnen auf. In der DAYLIGHT-Studie traten abgesehen von erhöhten Leberwerten keine schwerwiegenden AESI auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Fezolinetant-Arm und dem Placebo-Arm lag nicht vor. Weitere schwerwiegende AESI traten in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT nicht auf. Das Sicherheitsprofil von Fezolinetant ist somit auf Placebo-Niveau.

Tabelle 4-100: Schwere Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)

Studie ^a	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^b			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 12								
Meta-Analyse	1038	1 (0,1 %)	1038	0	-	-	-	-

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

Studie ^a	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^b			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SKYLIGHT-4	526	1 (0,2 %)	515	0	2,94 [0,12 – 71,94]	2,94 [0,12 – 72,41]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	1 (0,1 %)	741	0	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	526	1 (0,2 %)	515	0	2,94 [0,12 – 71,94]	2,94 [0,12 – 72,41]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 52								
SKYLIGHT-4	526	1 (0,2 %)	515	0	2,94 [0,12 – 71,94]	2,94 [0,12 – 72,41]	0,00 [-0,06 – 0,06]	1,000
Erhöhte Leberwerte bis Woche 12								
Meta-Analyse	1038	1 (0,1 %)	1038	0	-	-	-	-
DAYLIGHT	226	1 (0,4 %)	226	0	3,00 [0,12 – 73,25]	3,01 [0,12 – 74,36]	0,00 [-0,09 – 0,10]	1,000
Erhöhte Leberwerte bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	1 (0,1 %)	741	0	-	-	-	-
DAYLIGHT	226	1 (0,4 %)	226	0	3,00 [0,12 – 73,25]	3,01 [0,12 – 74,36]	0,00 [-0,09 – 0,10]	1,000
Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 % bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	2 (0,3 %)	741	0	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	526	2 (0,4 %)	515	0	4,90 [0,24 – 101,73]	4,91 [0,24 – 102,61]	0,00 [-0,06 – 0,07]	0,50
Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 % bis Woche 52								
SKYLIGHT-4	526	2 (0,4 %)	515	0	4,90 [0,24 – 101,73]	4,91 [0,24 – 102,61]	0,00 [-0,06 – 0,07]	0,50
Depression bis Woche 24								
Meta-Analyse	752	1 (0,1 %)	741	0	-	-	-	-
DAYLIGHT	226	1 (0,4 %)	226	0	3,00 [0,12 – 73,25]	3,01 [0,12 – 74,36]	0,00 [-0,09 – 0,10]	1,000

a: Schwere AESI wurden für alle Einzelstudien erhoben. In der Tabelle werden jedoch nur die Einzelstudien dargestellt, in denen mindestens ein AESI aufgetreten ist.

b: Die Ergebnisse wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet. Für die vollständigen Ergebnisse siehe Anhang 4-G (jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien).
Patientinnen mit mehrfachen AE innerhalb einer AESI wurden nur einmal gezählt.
RR, OR und RD auf Einzelstudienebene wurden mittels eines unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatzes ermittelt. Die 95 %-KI basieren auf Wald (RR, OR) oder Santner-Snell (RD).
p-Werte der Einzelstudienresultate basieren auf einem exakten Test nach Fisher.

Studie ^a	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt ^b			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Die Referenzgruppe für RR, OR und RD ist Placebo.</p> <p>Korrektur der Stetigkeit für im Falle von keinen/ 100 % Ereignissen in einem Behandlungsarm.</p> <p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (engl. System Organ Class)</p>								

Eine Übersicht der in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT aufgetretenen schweren Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest, AESI) ist in Tabelle 4-100 dargestellt. Die nicht schweren AESI werden vollständig im Anhang 4-G jeweils im Abschnitt Safety der entsprechenden Studien dargestellt. Die Meta-Analyse 12W fasst die Ergebnisse aller vier Studien zusammen, wohingegen in die Meta-Analyse 24W nur die Ergebnisse der SKYLIGHT-4- und DAYLIGHT-Studie eingehen.

Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium

Bei der Betrachtung von schweren Endometriumhyperplasien, -krebs oder einem pathologisch proliferativen Endometrium konnte aufgrund zu weniger Ereignisse in den Studien keine Meta-Analyse durchgeführt werden. In der SKYLIGHT-4-Studie nach zwölf, 24 und 52 Wochen traten bei jeweils 1/ 526 Patientinnen (0,2 %) schwere Endometriumhyperplasien, -krebs oder ein pathologisch proliferatives Endometrium im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurde dieses AESI bei keiner Patientin dokumentiert. Hinsichtlich schwerer Endometriumphyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferativem Endometrium lagen somit in keiner der Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fezolinetant und Placebo vor, das Sicherheitsprofil von Fezolinetant ist folglich auf Placebo-Niveau.

Erhöhte Leberwerte

Weiterhin konnte für das AESI der schweren erhöhten Leberwerte aufgrund zu weniger Ereignisse in den Studien keine Meta-Analyse durchgeführt werden. In der DAYLIGHT-Studie nach zwölf und 24 Wochen wurden bei jeweils 1/ 226 Patientinnen (0,4 %) schwere erhöhte Leberwerte im Fezolinetant-Arm beobachtet. Im Placebo-Arm wurde dieses AESI bei keiner Patientin dokumentiert. In der SKYLIGHT-4-Studie traten bis Woche 52 keine schweren erhöhten Leberwerte auf. Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fezolinetant und Placebo vor, die Sicherheitsprofile sind vergleichbar.

Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 %

Bei der Betrachtung von schweren Knochenfrakturen oder Knochendichteverlusten ≥ 7 % konnte aufgrund zu weniger Ereignisse in den Studien keine Meta-Analyse durchgeführt werden. In keiner Studie traten nach zwölf Wochen schweren Knochenfrakturen oder ein

Knochenichteverlust $\geq 7\%$ auf. In der SKYLIGHT-4-Studie nach 24 und 52 Wochen wurden schwere Knochenfrakturen oder ein Knochenichteverlust $\geq 7\%$ bei 2/ 526 Patientinnen (0,4 %) im Fezolinetant-Arm berichtet. Im Placebo-Arm wurde dieses AESI bei keiner Patientin erfasst. Hinsichtlich schwerer Knochenfrakturen oder Knochenichteverlust $\geq 7\%$ lagen somit in keiner der Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fezolinetant und Placebo vor, das Sicherheitsprofil von Fezolinetant ist folglich auf Placebo-Niveau.

Depression

Depressionen zeigten sich nur in der DAYLIGHT-Studie bis Woche 24. Da diese AESI nur bei einer Patientin im Fezolinetant-Arm auftrat, wurden in diesem Fall keine Meta-Analysen durchgeführt und es kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Fezolinetant-Arm und dem Placebo-Arm festgestellt werden.

Fazit: Schwere Endometriumhyperplasien, -krebs oder ein pathologisch proliferatives Endometrium und Knochenfrakturen oder ein Knochenichteverlust $\geq 7\%$ zeigten sich in der SKYLIGHT-4-Studie nur bei vereinzelt Patientinnen. In der DAYLIGHT-Studie traten bei jeweils einer Patientin erhöhte Leberwerte und Depressionen auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Fezolinetant-Arm und dem Placebo-Arm ließ sich nicht feststellen. Weitere schwere AESI traten in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT nicht auf. Das Sicherheitsprofil von Fezolinetant ist folglich auf Placebo-Niveau.

Gesamtfazit zur Verträglichkeit: Über alle erfassten Verträglichkeitsendpunkte hinweg zeigten sich nahezu keine Behandlungsunterschiede zwischen Fezolinetant und Placebo. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Fezolinetant folglich auf Placebo-Niveau. Die Mehrzahl der dokumentierten AE waren nicht schwer. Weiterhin waren die Gesamtraten von schweren und schwerwiegenden AE, Abbrüchen aufgrund von AE und AE nach SOC und PT über alle Studien hinweg sehr gering.

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

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurde in den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Weiterhin wurden die Ergebnisse der SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT in einer Meta-Analyse nach 24 Wochen zusammengefasst. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen

mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in 4.3.1.3.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4-101: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
VMS-Häufigkeit							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○
VMS-Schwere							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○
Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○
Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○
Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○
Psychische Gesundheit (PHQ-4)							
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-4	●	●	●	●	●	○	○
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○
Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-4	●	●	●	●	●	○	○
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○
Weibliche Sexualfunktion (FSFI)							
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	○	○

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
Unerwünschte Ereignisse (AE)							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-4	●	●	●	●	●	●	●
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)							
SKYLIGHT-1	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-2	○	●	●	●	●	○	○
SKYLIGHT-4	●	●	●	●	●	●	●
DAYLIGHT	○	●	●	●	●	●	●
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>Wenn zu einem Endpunkt Subgruppendaten aus mehreren Studien vorlagen, wurden Meta-Analysen durchgeführt. Siehe dazu die folgende Tabelle 4-102 mit der ausführlichen Darstellung der Subgruppenanalysen nach Zeitpunkten.</p> <p>Abkürzungen: AE: Adverse Event; AESI: Adverse Event of Special Interest; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; FSFI: Female Sexual Function Index; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; NAFLD: Nicht-alkoholische Fettleber; NASH: Nicht-alkoholische Steatohepatitis; PHQ-4: Patient Health Questionnaire-4; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Related Impairment – Short Form 8a; VMS: Vasomotorische Symptome; SAE: Serious Adverse Event; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-102 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-102: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT sowie die Meta-Analysen 12W und 24W

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
VMS-Häufigkeit							
<i>Responderanalysen (100 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,638	0,714	0,750	0,883	0,125	0,180	-
SKYLIGHT-1	0,886	0,328	0,367	0,659	0,625	-	-
SKYLIGHT-2	0,849	0,973	0,274	0,237	0,175	-	-
DAYLIGHT	0,621	0,904	0,562	0,449	0,404	-	-
<i>Responderanalysen (100 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24</i>							
DAYLIGHT	0,312	0,635	0,831	0,731	0,383	-	-
<i>Responderanalysen (75 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,217	0,449	0,910	0,152	0,546	0,745	-
SKYLIGHT-1	0,673	0,460	0,240	0,484	0,774	-	-
SKYLIGHT-2	0,064	0,634	0,381	0,717	0,734	-	-
DAYLIGHT	0,855	0,332	0,954	0,221	0,332	-	-
<i>Responderanalysen (75 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24</i>							
DAYLIGHT	0,427	0,053	0,754	0,206	0,193	-	-
<i>Responderanalysen (50 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,131	0,376	0,214	0,684	0,924	0,980	-
SKYLIGHT-1	0,478	0,460	0,876	0,694	0,489	-	-
SKYLIGHT-2	0,109	0,520	0,972	0,502	0,077	-	-
DAYLIGHT	0,460	0,223	0,088	0,615	0,404	-	-
<i>Responderanalysen (50 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24</i>							

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
DAYLIGHT	0,329	0,128	0,030	0,458	0,344	-	-
VMS-Schwere							
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,488	0,246	0,972	0,339	0,933	0,995	-
SKYLIGHT-1	0,427	0,212	0,112	0,225	0,740	-	-
SKYLIGHT-2	0,356	0,965	0,793	0,733	0,096	-	-
DAYLIGHT	0,709	0,360	0,475	0,271	0,273	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24</i>							
DAYLIGHT	0,949	0,595	0,852	0,425	0,581	-	-
Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)							
<i>Responderanalysen (Verbesserung kategorisiert als „viel besser“ oder "moderat besser“) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,778	0,029	0,113	0,945	0,544	0,984	-
SKYLIGHT-1	0,070	0,456	0,020	0,566	0,239	-	-
SKYLIGHT-2	0,708	0,230	0,665	0,555	0,995	-	-
DAYLIGHT	0,968	0,125	0,485	0,395	0,136	-	-
<i>Responderanalysen (Verbesserung kategorisiert als „viel besser“ oder "moderat besser“) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24</i>							
DAYLIGHT	0,975	0,335	0,194	0,690	0,213	-	-
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)							
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,772	0,534	0,785	0,468	0,494	0,999	-
SKYLIGHT-1	0,688	0,340	0,679	0,499	0,221	-	-
SKYLIGHT-2	0,360	0,413	0,416	0,635	0,315	-	-
DAYLIGHT	0,505	0,364	0,573	0,767	0,334	-	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
DAYLIGHT	0,785	0,007	0,153	0,372	0,131	-	-
Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)							
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	0,822	0,955	0,204	0,281	0,644	-	-
SKYLIGHT-1	0,292	0,906	0,894	0,770	0,985	-	-
SKYLIGHT-2	0,896	0,561	0,102	0,201	0,409	-	-
Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)							
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	0,383	0,601	0,173	0,085	0,241	0,792	-
SKYLIGHT-1	0,858	0,058	0,525	0,577	0,045	-	-
SKYLIGHT-2	0,803	0,146	0,127	0,056	0,804	-	-
DAYLIGHT	0,091	0,404	0,649	0,560	0,644	-	-
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
DAYLIGHT	0,609	0,033	0,112	0,770	0,901	-	-
Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)							
Responderanalysen (Verbesserung kategorisiert als „viel besser“ oder "moderat besser“) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
Meta-Analyse	0,645	0,036	0,133	0,305	0,452	0,350	-
SKYLIGHT-1	0,926	0,215	0,095	0,616	0,954	-	-
SKYLIGHT-2	0,785	0,396	0,229	0,297	0,663	-	-
DAYLIGHT	0,533	0,138	0,721	0,683	0,499	-	-
Responderanalysen (Verbesserung kategorisiert als „viel besser“ oder "moderat besser“) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
DAYLIGHT	0,435	0,171	0,900	0,480	0,676	-	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
Psychische Gesundheit (PHQ-4)							
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 - Gesamt</i>							
DAYLIGHT	0,745	0,484	0,493	0,935	0,295	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 - Gesamt</i>							
DAYLIGHT	0,179	0,077	0,827	0,226	0,025	-	-
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)							
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,019	0,809	0,174	0,991	0,732	0,199	-
SKYLIGHT-1	0,514	0,415	0,959	0,786	0,993	-	-
SKYLIGHT-2	0,149	0,221	0,532	0,659	0,644	-	-
SKYLIGHT-4	0,341	0,109	0,290	0,298	0,820	-	-
DAYLIGHT	0,089	0,846	0,416	0,263	0,335	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24</i>							
Meta-Analyse	0,167	0,690	0,845	0,801	0,713	0,464	-
SKYLIGHT-4	0,136	0,408	0,405	0,643	0,654	-	-
DAYLIGHT	0,568	0,672	0,482	0,674	0,988	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	0,654	0,437	0,236	0,885	0,784	-	-
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)							
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 – Domäne Absentismus</i>							
Meta-Analyse	0,886	0,181	0,355	0,792	0,835	-	-
SKYLIGHT-1	0,774	-	0,459	0,302	0,777	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
DAYLIGHT	-	-	-	-	0,266	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 – Domäne Absentismus</i>							
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 – Domäne Präsentismus</i>							
Meta-Analyse	0,870	0,537	0,874	0,754	0,294	-	-
SKYLIGHT-1	0,768	0,079	0,062	0,378	0,677	-	-
SKYLIGHT-2	0,314	0,521	1,000	0,847	0,359	-	-
DAYLIGHT	0,717	0,458	0,342	-	0,407	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 - Domäne Präsentismus</i>							
DAYLIGHT	0,141	0,725	0,277	-	0,474	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 – Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität</i>							
Meta-Analyse	0,497	0,460	0,778	0,689	0,731	-	-
SKYLIGHT-1	0,587	0,109	0,189	0,789	0,384	-	-
SKYLIGHT-2	0,046	0,616	0,627	0,862	0,856	-	-
DAYLIGHT	0,594	0,731	0,540	-	0,436	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 - Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität</i>							
DAYLIGHT	0,042	0,971	0,157	-	0,621	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 – Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung</i>							
Meta-Analyse	0,043	0,829	0,172	0,108	0,879	0,575	-
SKYLIGHT-1	0,248	0,046	0,296	0,240	0,744	-	-
SKYLIGHT-2	0,279	0,481	0,827	0,304	0,719	-	-
DAYLIGHT	0,286	0,189	0,183	0,313	0,833	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 - Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung</i>							

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
DAYLIGHT	0,514	0,500	0,073	0,248	0,884	-	-
Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)							
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 - Gesamtscore</i>							
Meta-Analyse	0,065	0,898	0,062	0,074	0,713	0,535	-
SKYLIGHT-1	0,333	0,791	0,227	0,011	0,451	-	-
SKYLIGHT-2	0,904	0,353	0,590	0,204	0,534	-	-
SKYLIGHT-4	0,146	0,593	0,318	0,340	0,747	-	-
DAYLIGHT	0,877	0,545	0,584	0,533	0,358	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 - Gesamtscore</i>							
Meta-Analyse	0,009	0,562	0,431	0,410	0,263	0,603	-
SKYLIGHT-4	0,054	0,355	0,706	0,601	0,909	-	-
DAYLIGHT	0,323	0,703	0,630	0,998	0,037	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 - Gesamtscore</i>							
SKYLIGHT-4	0,480	0,422	0,249	0,764	0,814	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 – Vasomotorische Domäne</i>							
Meta-Analyse	0,037	0,693	0,262	0,329	0,687	0,933	-
SKYLIGHT-1	0,153	0,430	0,313	0,076	0,696	-	-
SKYLIGHT-2	0,875	0,516	0,971	0,073	0,923	-	-
SKYLIGHT-4	0,216	0,936	0,943	0,330	0,554	-	-
DAYLIGHT	0,743	0,762	0,096	0,639	0,856	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 - Vasomotorische Domäne</i>							
Meta-Analyse	0,044	0,494	0,220	0,702	0,858	0,659	-
SKYLIGHT-4	0,069	0,739	0,654	0,700	0,856	-	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
DAYLIGHT	0,630	0,065	0,179	0,162	0,616	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 - Vasomotorische Domäne</i>							
SKYLIGHT-4	0,418	0,748	0,279	0,788	0,319	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 – Psychosoziale Domäne</i>							
Meta-Analyse	0,018	0,506	0,223	0,515	0,730	0,845	-
SKYLIGHT-1	0,885	0,104	0,667	0,814	0,810	-	-
SKYLIGHT-2	0,821	0,538	0,596	0,718	0,573	-	-
SKYLIGHT-4	0,050	0,753	0,581	0,945	0,960	-	-
DAYLIGHT	0,869	0,589	0,749	0,687	0,740	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 - Psychosoziale Domäne</i>							
Meta-Analyse	0,012	0,063	0,402	0,947	0,200	0,609	-
SKYLIGHT-4	0,018	0,007	0,142	0,792	0,189	-	-
DAYLIGHT	0,885	0,758	0,608	0,743	0,922	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 - Psychosoziale Domäne</i>							
SKYLIGHT-4	0,002	0,182	0,856	0,744	0,292	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 – Physische Domäne</i>							
Meta-Analyse	0,046	0,460	0,024	0,614	0,221	0,849	-
SKYLIGHT-1	0,889	0,543	0,464	0,067	0,879	-	-
SKYLIGHT-2	0,781	0,787	0,749	0,525	0,916	-	-
SKYLIGHT-4	0,192	0,483	0,021	0,669	0,337	-	-
DAYLIGHT	0,250	0,024	0,199	0,904	0,312	-	-
<i>Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 - Physische Domäne</i>							
Meta-Analyse	0,046	0,303	0,333	0,677	0,008	0,634	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
SKYLIGHT-4	0,470	0,035	0,114	0,388	0,208	-	-
DAYLIGHT	0,429	0,189	0,366	0,513	0,009	-	-
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 - Physische Domäne							
SKYLIGHT-4	0,863	0,040	0,187	0,405	0,924	-	-
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 – Sexuelle Domäne							
Meta-Analyse	0,255	0,335	0,021	0,782	0,243	0,975	-
SKYLIGHT-1	0,414	0,726	0,502	0,097	0,669	-	-
SKYLIGHT-2	0,518	0,810	0,784	0,143	0,297	-	-
SKYLIGHT-4	0,733	0,276	0,096	0,782	0,463	-	-
DAYLIGHT	0,454	0,643	0,016	0,771	0,094	-	-
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 - Sexuelle Domäne							
Meta-Analyse	0,645	0,019	0,070	0,678	0,452	0,199	-
SKYLIGHT-4	0,717	0,009	0,350	0,685	0,893	-	-
DAYLIGHT	0,928	0,669	0,106	0,261	0,179	-	-
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 - Sexuelle Domäne							
SKYLIGHT-4	0,651	0,094	0,362	0,343	0,735	-	-
Weibliche Sexualfunktion (FSFI)							
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12							
DAYLIGHT	0,726	0,944	0,983	0,344	0,885	-	-
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24							
DAYLIGHT	0,308	0,915	0,355	0,243	0,645	-	-
Unerwünschte Ereignisse (AE)							
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12							

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
Meta-Analyse	0,660	0,649	0,321	0,739	0,875	0,131	-
SKYLIGHT-1	0,730	0,747	0,545	0,665	0,935	-	-
SKYLIGHT-2	0,497	0,866	0,741	0,638	0,951	-	-
SKYLIGHT-4	0,776	0,808	0,488	0,550	0,768	-	-
DAYLIGHT	0,876	0,340	0,121	0,177	0,931	-	-
<i>Unerwünschte Ereignisse bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	0,772	0,563	0,469	0,783	0,635	0,144	-
SKYLIGHT-4	0,952	0,671	0,704	0,729	0,878	-	-
DAYLIGHT	0,996	0,176	0,521	0,777	0,194	-	-
<i>Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	0,371	0,624	0,276	0,918	0,413	-	-
<i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,415	0,467	0,279	0,079	0,246	0,314	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	0,225	0,765	0,421	0,638	0,214	-	-
<i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	0,895	0,982	0,894	0,444	0,862	0,269	-
SKYLIGHT-4	-	-	0,542	0,105	-	-	-
DAYLIGHT	0,404	0,837	0,983	0,769	0,387	-	-
<i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	0,336	0,770	0,245	0,180	0,288	-	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
<i>Schwere Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,760	0,953	0,999	0,853	0,884	0,795	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	0,502	0,376	0,443	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Schwere Unerwünschte Ereignisse bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	0,386	0,702	0,511	0,420	0,900	0,258	-
SKYLIGHT-4	0,345	0,878	0,876	0,274	0,327	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Schwere Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	0,332	0,617	0,418	0,501	0,987	-	-
<i>Nicht Schwere Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,592	0,578	0,247	0,716	0,742	0,301	-
SKYLIGHT-1	0,783	0,777	0,625	0,757	0,743	-	-
SKYLIGHT-2	0,497	0,866	0,741	0,638	0,951	-	-
SKYLIGHT-4	0,958	0,858	0,425	0,536	0,694	-	-
DAYLIGHT	0,920	0,296	0,108	0,173	0,898	-	-
<i>Nicht Schwere Unerwünschte Ereignisse bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	0,788	0,505	0,312	0,811	0,495	0,140	-
SKYLIGHT-4	0,878	0,769	0,549	0,772	0,944	-	-
DAYLIGHT	0,794	0,184	0,408	0,778	0,195	-	-
<i>Nicht Schwere Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52</i>							

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
SKYLIGHT-4	0,398	0,773	0,294	0,796	0,485	-	-
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,457	0,840	0,858	0,777	0,725	0,911	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	0,436	0,511	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	0,714	0,919	0,473	0,488	0,938	-	-
DAYLIGHT	0,642	0,278	0,841	0,982	0,286	-	-
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	0,562	0,847	0,653	0,705	0,475	0,528	-
SKYLIGHT-4	0,943	0,989	0,576	0,706	0,911	-	-
DAYLIGHT	0,726	0,643	0,967	0,922	0,227	-	-
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	0,553	0,672	0,980	0,743	0,831	-	-
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT							
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Gesamt bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,185	0,486	0,179	0,785	0,908	0,297	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	0,822	0,336	0,701	0,619	0,653	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems – PT: Kopfschmerzen bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	0,370	0,775	0,845	0,493	0,346	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen – Gesamt bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,447	0,444	0,695	0,679	0,352	0,479	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen – PT: Insomnie bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	0,828	0,881	0,864	0,028	0,953	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen – PT: Insomnie bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	0,624	0,601	0,708	0,091	0,548	0,396	-
SKYLIGHT-4	0,639	0,544	0,594	0,157	0,618	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT: Fatigue bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	0,195	0,876	-	-
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT: Fatigue bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	0,350	0,986	-	-
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT: COVID-19 bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,020	0,901	0,571	0,696	0,360	0,338	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT: COVID-19 bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	0,606	0,331	0,502	0,314	0,349	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – PT: Wirbelsäulenschmerzen bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	0,096	-	-	0,588	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)							
<i>Gebärmutterblutungen bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,405	0,914	0,984	0,193	0,420	0,767	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	0,380	0,713	0,894	0,324	0,207	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	0,531	0,676	-	-
<i>Gebärmutterblutungen bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	0,523	0,912	0,880	0,215	0,422	0,451	-
SKYLIGHT-4	0,469	0,647	0,497	0,282	0,607	-	-
DAYLIGHT	0,785	0,604	0,638	0,521	0,403	-	-
<i>Gebärmutterblutungen bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	0,711	0,651	0,638	0,643	0,780	-	-
<i>Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Endometriumhyperplasie, -krebs oder pathologisch proliferatives Endometrium bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
<i>Thrombozytopenie bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Thrombozytopenie bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Thrombozytopenie bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
<i>Erhöhte Leberwerte bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,750	0,596	0,827	0,603	0,427	0,978	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
SKYLIGHT-1	-	-	0,864	-	0,804	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	0,206	-	0,845	0,968	0,199	-	-
DAYLIGHT	0,846	-	-	0,707	-	-	-
<i>Erhöhte Leberwerte bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	0,835	0,274	0,459	0,798	0,128	0,355	-
SKYLIGHT-4	0,234	0,034	0,774	0,853	0,109	-	-
DAYLIGHT	0,803	-	0,303	0,840	0,678	-	-
<i>Erhöhte Leberwerte bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	0,739	0,078	0,891	0,646	0,698	-	-
<i>Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 % bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 % bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	0,965	0,313	0,706	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Knochenfrakturen/ Knochendichteverlust ≥ 7 % bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	0,102	0,475	0,091	0,564	0,726	-	-
<i>Suchtanfälligkeit bis Woche 12</i>							

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Suchtanfälligkeit bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Suchtanfälligkeit bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
<i>Depression bis Woche 12</i>							
Meta-Analyse	0,521	0,846	0,574	0,796	0,495	0,904	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Depression bis Woche 24</i>							
Meta-Analyse	0,609	0,406	0,883	0,650	0,918	0,928	-
SKYLIGHT-4	-	-	0,753	0,435	0,972	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
<i>Depression bis Woche 52</i>							
SKYLIGHT-4	0,448	0,475	0,900	0,316	0,427	-	-

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

Endpunkt Studie	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
Schlaflosigkeit bis Woche 12							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
Schlaflosigkeit bis Woche 24							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
Schlaflosigkeit bis Woche 52							
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
Auswirkungen auf Erinnerungsvermögen bis Woche 12							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-1	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-2	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
Auswirkungen auf Erinnerungsvermögen bis Woche 24							
Meta-Analyse	-	-	-	-	-	-	-
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
DAYLIGHT	-	-	-	-	-	-	-
Auswirkungen auf Erinnerungsvermögen bis Woche 52							

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

Endpunkt	Region	Alter	BMI	Ethnizität	Raucherstatus	NAFLD	NASH
Studie							
SKYLIGHT-4	-	-	-	-	-	-	-
<p>Patientinnen mit einem fehlendem Baselinewert wurden ausgeschlossen. Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien. Wenn weniger Patientinnen in einer Subgruppenkategorie vorhanden waren, wird diese Analyse nicht dargestellt (dargestellt als -).</p> <p>Schwerwiegende und schwere AESI traten bei einer so geringen Zahl an Patientinnen auf, dass keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, diese Kategorien werden entsprechend in der Tabelle nicht dargestellt.</p> <p>Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala.</p> <p>Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte werden fett hervorgehoben.</p> <p>Subgruppenanalysen werden nur für die Analysen des Hauptteils (4.3.1.3) dargestellt. Subgruppenanalysen von Ergebnissen, die nur im Anhang 4-G aufgeführt werden (wie z. B. nicht schwere AESI), werden ebenfalls nur im Anhang dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: AE: Adverse Event; AESI: Adverse Event of Special Interest; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; FSFI: Female Sexual Function Index; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis; PHQ-4: Patient Health Questionnaire-4; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Related Impairment – Short Form 8a; VMS: Vasomotorische Symptome; SAE: Serious Adverse Event; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>							

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

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

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammenfassend beschrieben. Es wird dabei nur auf Analysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest eingegangen. Grundsätzlich wird zur Ableitung des Zusatznutzens die Meta-Analyse der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT nach 12 Wochen herangezogen. Wird nachfolgend nur auf Einzelstudienresultate eingegangen, lag auf Ebene der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Interaktionstest vor. Eine vollständige Übersicht über alle Subgruppenanalysen, einschließlich solcher mit nicht statistisch signifikanten Interaktionstests, ist in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.6.1 Morbidität – Vasomotorische Symptome**4.3.1.3.6.1.1 Endpunkt VMS-Häufigkeit – Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Responderanalysen (50 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24										
<i>Subgruppe BMI</i>										
DAYLIGHT	< 25	67	45 (67,2 %)	85	32 (37,6 %)	1,74 [1,27 – 2,39]	3,37 [1,71 – 6,64]	0,29 [0,14 – 0,44]	0,001	0,030
	≥ 25	159	92 (57,9 %)	141	72 (51,1 %)	1,14 [0,93 – 1,41]	1,32 [0,84 – 2,08]	0,07 [-0,04 – 0,18]	0,208	
<p>Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem RR</p> <p>Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien. Wenn weniger Patientinnen in einer Subgruppenkategorie vorhanden waren, wird diese Analyse nicht dargestellt.</p> <p>RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>										

Bei den Responderanalysen des Endpunkts VMS-Häufigkeit mit den Responsekriterien 100 % und 75 % traten in keiner der Studien oder Meta-Analysen statistisch signifikante Interaktionstests auf. Bei der Responderanalyse mit dem Responsekriterium 50 % zeigte sich in der DAYLIGHT-Studie zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach Body Mass Index (BMI). Der

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

Effekt in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet mit dem Effekt in der Gesamtpopulation. Zum Zeitpunkt zwölf Wochen und in den anderen Studien oder Meta-Analysen traten keine Effektmodifikationen auf. Es ist insgesamt davon auszugehen, dass es sich um einen statistischen Zufallsbefund und nicht um eine bewertungsrelevante Effektmodifikation durch den BMI handelt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt VMS-Häufigkeit müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

4.3.1.3.6.1.2 Endpunkt VMS-Schwere – Subgruppenanalysen

Es traten keine statistisch signifikanten Interaktionstests in den Subgruppenanalysen dieses Endpunkts auf.

4.3.1.3.6.1.3 Endpunkt Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Responderanalysen (Verbesserung kategorisiert als „viel besser“ oder "moderat besser“) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12										
<i>Subgruppe Alter</i>										
Meta-Analyse	< 55	230	160 (69,6 %)	236	119 (50,4 %)	1,36 [1,17 – 1,58]	2,27 [1,55 – 3,33]	0,19 [0,11 – 0,28]	< 0,001	0,029
	≥ 55	238	178 (74,8 %)	209	88 (42,1 %)	1,76 [1,48 – 2,10]	4,04 [2,70 – 6,04]	0,33 [0,24 – 0,41]	< 0,001	
<i>Subgruppe BMI</i>										
SKYLIGHT-1	< 25	30	26 (86,7 %)	30	8 (26,7 %)	3,25 [1,77 – 5,98]	17,88 [4,74 – 67,43]	0,60 [0,40 – 0,80]	< 0,001	0,020

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

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
	≥ 25	98	63 (64,3 %)	96	42 (43,8 %)	1,47 [1,12 – 1,93]	2,31 [1,30 – 4,12]	0,21 [0,07 – 0,34]	0,005	

Patientinnen werden als Responder eingestuft, wenn sie mit „viel besser“ oder „moderat besser“ antworteten und als Non-Responder, wenn sie mit „etwas besser“, „keine Veränderung“, „etwas schlechter“, „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ antworteten.

a: p-Wert basiert auf dem RR

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien. Wenn weniger Patientinnen in einer Subgruppenkategorie vorhanden waren, wird diese Analyse nicht dargestellt.

RR, 95 %-KI und p-Wert auf Einzelstudienenebene basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor.

OR und 95 %-KI auf Einzelstudienenebene basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor.

RD und 95 %-KI auf Einzelstudienenebene basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe als Faktor.

Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMS: Vasomotorische Symptome

Bei der Responderanalyse des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) traten in der Meta-Analyse 12W sowie in der SKYLIGHT-1-Studie statistisch signifikante Interaktionstests in den Subgruppenanalysen nach Alter bzw. BMI auf. Für beide Subgruppenanalysen war der Effekt in beiden Subgruppenkategorien jeweils gleichgerichtet mit dem Effekt in der Gesamtpopulation. Weiterhin traten keine Effektmodifikationen dieses Endpunkts in den anderen Studien (SKYLIGHT-2, DAYLIGHT) nach zwölf oder 24 Wochen auf. Es ist insgesamt davon auszugehen, dass es sich um einen statistischen Zufallsbefund und nicht um eine bewertungsrelevante Effektmodifikation durch das Alter oder den BMI handelt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Patient Global Impression of Change in VMS müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

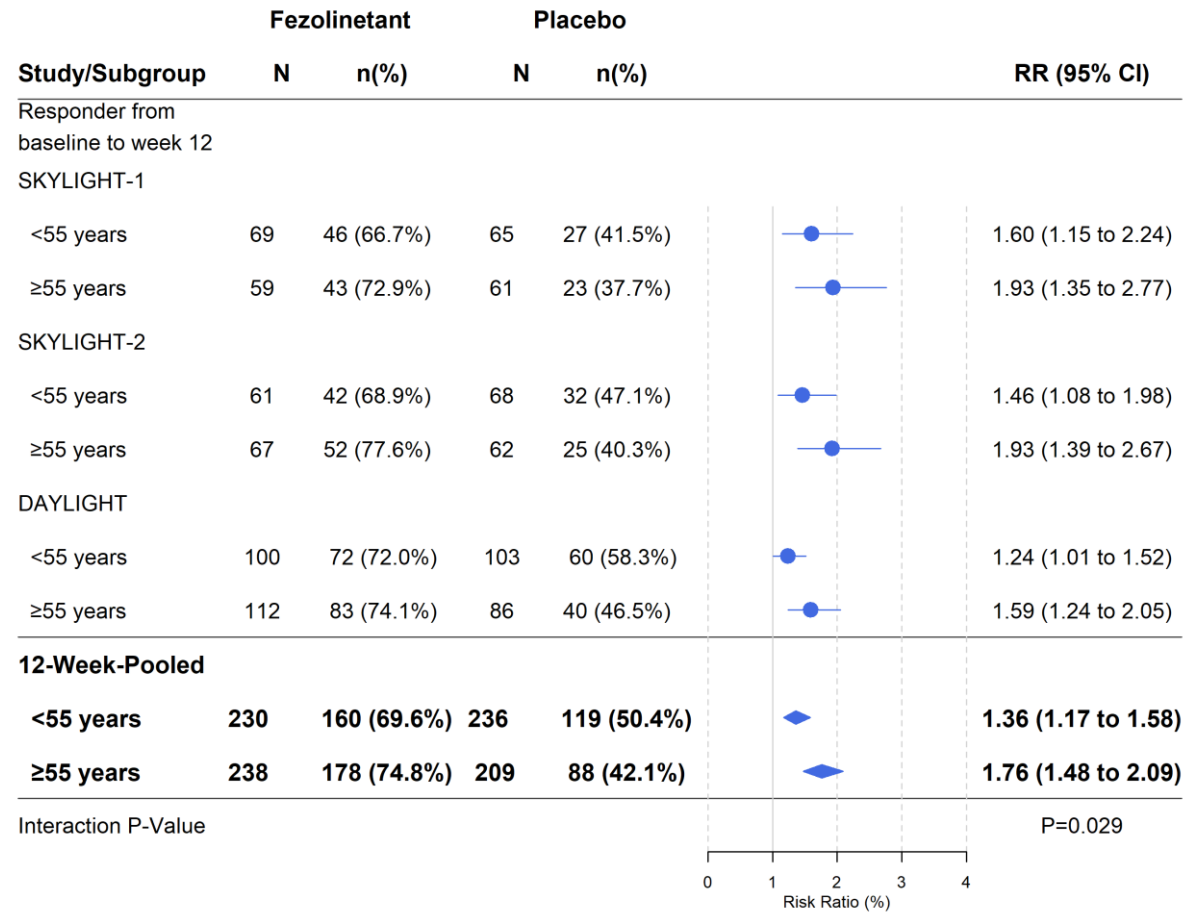


Abbildung 4-87: Forest Plot des Endpunkts Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.6.2 Morbidität - Schlafstörungen

4.3.1.3.6.2.1 Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24										
Subgruppe Alter										
DAYLIGHT	< 55	107	55 (51,4 %)	125	60 (48,0 %)	1,05 [0,81 – 1,35]	1,11 [0,66 – 1,87]	0,03 [-0,10 – 0,15]	0,713	0,007
	≥ 55	117	67 (57,3 %)	100	29 (29,0 %)	1,88 [1,34 – 2,65]	3,30 [1,84 – 5,93]	0,27 [0,14 – 0,39]	< 0,001	
Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet. a: p-Wert basiert auf dem RR Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien. Wenn weniger Patientinnen in einer Subgruppenkategorie vorhanden waren, wird diese Analyse nicht dargestellt. RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko										

Bei der Responderanalyse (15 % Responsekriterium) des Endpunkts Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) zeigte sich in der DAYLIGHT-Studie zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach Alter. Der Effekt in beiden

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

Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet mit dem Effekt in der Gesamtpopulation. Weiterhin traten keine Effektmodifikationen dieses Endpunkts in den anderen Studien (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2) nach zwölf Wochen oder in der Meta-Analyse 12W auf. Es ist insgesamt davon auszugehen, dass es sich um einen statistischen Zufallsbefund und nicht um eine bewertungsrelevante Effektmodifikation durch das Alter handelt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Schlafstörungen müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

4.3.1.3.6.2 Endpunkt Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a) – Subgruppenanalysen

Es traten keine statistisch signifikanten Interaktionstests in den Subgruppenanalysen dieses Endpunkts auf.

4.3.1.3.6.2.3 Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12										
Subgruppe Raucherstatus										
SKYLIGHT-1	Aktuell	23	13 (56,5 %)	21	12 (57,1 %)	0,95 [0,60 – 1,51]	0,79 [0,22 – 2,86]	-0,05 [-0,33 – 0,23]	0,838	0,045
	Früher/ nie	119	65 (54,6 %)	127	43 (33,9 %)	1,62 [1,27 – 2,08]	2,76 [1,56 – 4,90]	0,21 [0,09 – 0,32]	< 0,001	
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24										
Subgruppe Alter										

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

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
DAYLIGHT	< 55	107	54 (50,5 %)	124	61 (49,2 %)	1,02 [0,80 – 1,31]	1,04 [0,61 – 1,77]	0,01 [-0,12 – 0,14]	0,861	0,033
	≥ 55	117	68 (58,1 %)	100	35 (35,0 %)	1,55 [1,16 – 2,07]	2,44 [1,36 – 4,37]	0,20 [0,07 – 0,32]	0,003	

Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.

a: p-Wert basiert auf dem RR

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien. Wenn weniger Patientinnen in einer Subgruppenkategorie vorhanden waren, wird diese Analyse nicht dargestellt.

RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.

OR und 95 %-KI p-Wert basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.

RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.

Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bei der Responderanalyse (15 % Responsekriterium) des Endpunkts Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD) trat in der SKYLIGHT-1-Studie zu Woche zwölf ein statistisch signifikanter Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach Raucherstatus auf. In der DAYLIGHT-Studie trat zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach Alter auf. Weitere Effektmodifikationen dieses Endpunkts wurden nicht gefunden. Es ist davon auszugehen, dass es sich um einen statistischen Zufallsbefund und nicht um eine bewertungsrelevante Effektmodifikation durch den Raucherstatus oder das Alter handelt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

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

4.3.1.3.6.2.4 Endpunkt Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12										
Subgruppe Alter										
Meta-Analyse	< 55	230	125 (54,3 %)	235	100 (42,6 %)	1,28 [1,06 – 1,54]	1,62 [1,12 – 2,34]	0,12 [0,03 – 0,21]	0,011	0,036
	≥ 55	238	133 (55,9 %)	209	66 (31,6 %)	1,76 [1,40 – 2,21]	2,72 [1,84 – 4,01]	0,24 [0,15 – 0,33]	< 0,001	
Patientinnen mit einem fehlenden Baselinewert werden ausgeschlossen. Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet. a: p-Wert basiert auf dem RR Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien. Wenn weniger Patientinnen in einer Subgruppenkategorie vorhanden waren, wird diese Analyse nicht dargestellt. RR, 95 %-KI und p-Wert auf Einzelstudienenebene basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. OR und 95 %-KI auf Einzelstudienenebene basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. RD und 95 %-KI auf Einzelstudienenebene basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen. Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko										

Bei der Responderanalyse (15 % Responsekriterium) des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) trat in der Meta-Analyse 12W ein statistisch signifikanter Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach Alter auf. Der Effekt in beiden

Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet mit dem Effekt in der Gesamtpopulation. Es traten keine weiteren Effektmodifikationen dieses Endpunkts in den anderen Studien (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT) nach zwölf oder 24 Wochen auf. Es ist davon auszugehen, dass es sich um einen statistischen Zufallsbefund und nicht um eine bewertungsrelevante Effektmodifikation durch das Alter handelt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

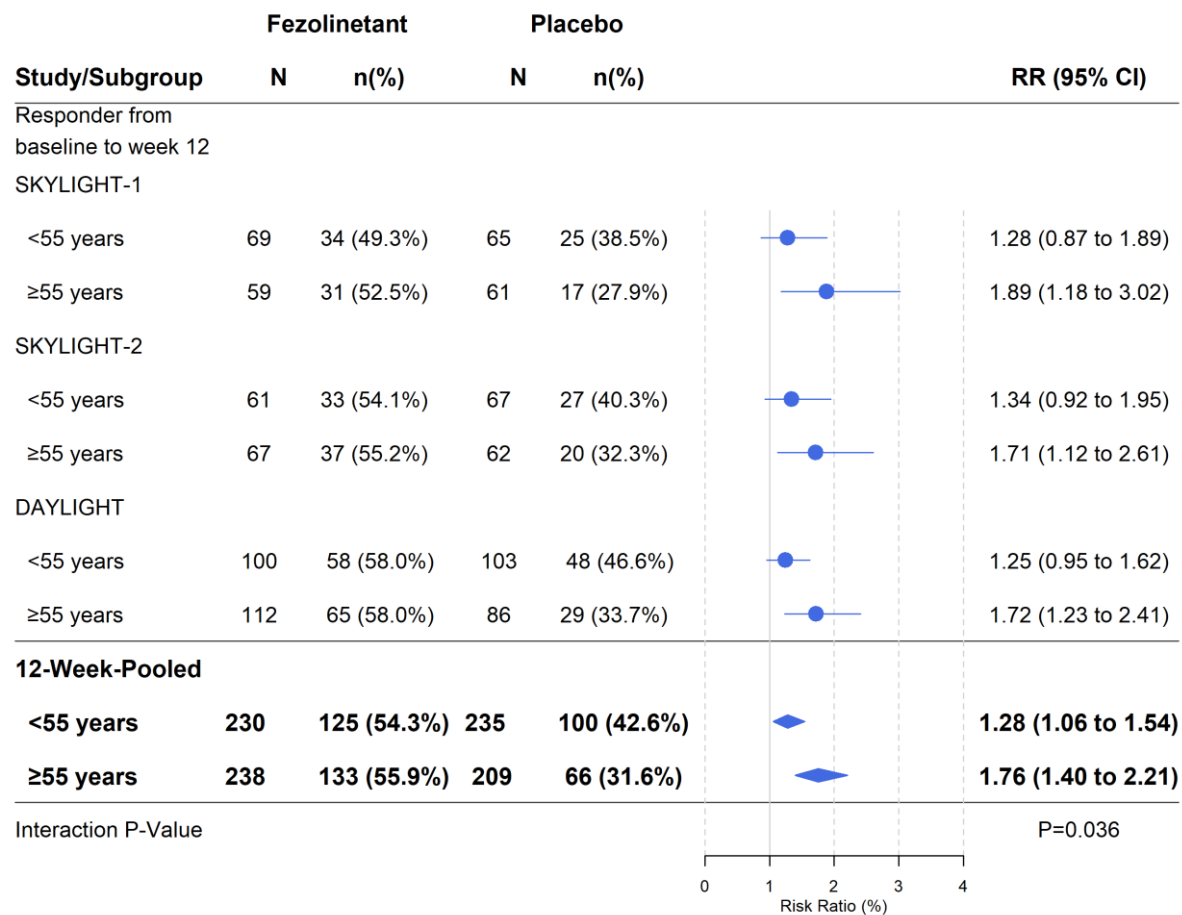


Abbildung 4-88: Forest Plot des Endpunkts Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.6.3 Weitere Morbidität

4.3.1.3.6.3.1 Endpunkt Psychische Gesundheit (PHQ-4) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für Psychische Gesundheit (PHQ-4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 - Gesamt										
Subgruppe Raucherstatus										
DAYLIGHT	Aktuell	36	8 (22,2 %)	35	13 (37,1 %)	0,60 [0,28 – 1,26]	0,32 [0,09 – 1,08]	-0,19 [-0,38 – 0,00]	0,178 ^b	0,025
	Früher/ nie	188	71 (37,8 %)	188	47 (25,0 %)	1,51 [1,11 – 2,06]	1,91 [1,19 – 3,08]	0,12 [0,03 – 0,21]	0,009 ^b	
<p>Patientinnen mit einem fehlenden Baselinewert werden ausgeschlossen. Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem RR</p> <p>b: Basierend auf einem nicht adjustierten Modell, das aufgrund von nicht-Konvergenz nur den Effekt der Behandlung berücksichtigt.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien. Wenn weniger Patientinnen in einer Subgruppenkategorie vorhanden waren, wird diese Analyse nicht dargestellt.</p> <p>RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>OR und 95 %-KI basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>RD und 95 %-KI basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>										

Bei der Responderanalyse (15 % Responsekriterium) des Endpunkts Psychische Gesundheit (PHQ-4) trat in der DAYLIGHT-Studie zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach Raucherstatus auf. Es ist davon auszugehen, dass es

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

sich um einen statistischen Zufallsbefund und nicht um eine bewertungsrelevante Effektmodifikation durch den Raucherstatus handelt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Psychische Gesundheit müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

4.3.1.3.6.3.2 Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12										
Subgruppe Region										
Meta-Analyse	Europa	392	67 (17,1 %)	398	49 (12,3 %)	1,38 [0,98 – 1,95]	1,35 [0,85 – 2,15]	0,03 [-0,01 – 0,08]	0,062 ^b	0,019
	Andere	641	68 (10,6 %)	629	84 (13,4 %)	0,80 [0,59 – 1,08]	0,80 [0,52 – 1,24]	-0,01 [-0,04 – 0,02]	0,150 ^b	
Patientinnen mit einem fehlenden Baselinewert werden ausgeschlossen. Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet. a: p-Wert basiert auf dem RR b: Basierend auf einem nicht adjustierten Modell, das aufgrund von nicht-Konvergenz nur den Effekt der Behandlung berücksichtigt. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien. Wenn weniger Patientinnen in einer Subgruppenkategorie vorhanden waren, wird diese Analyse nicht dargestellt. RR, 95 %-KI und p-Wert auf Einzelstudienenebene basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. OR und 95 %-KI auf Einzelstudienenebene basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. RD und 95 %-KI auf Einzelstudienenebene basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen. Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala.										

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bei der Responderanalyse (15 % Responsekriterium) des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) trat in der Meta-Analyse 12W ein statistisch signifikanter Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach Region auf. In den Einzelstudien (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT) zu zwölf, 24 oder 52 Wochen oder der Meta-Analyse 24W traten keine weiteren Effektmodifikationen dieses Endpunkts auf. Es ist davon auszugehen, dass es sich um einen statistischen Zufallsbefund und nicht um eine bewertungsrelevante Effektmodifikation durch die Region handelt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

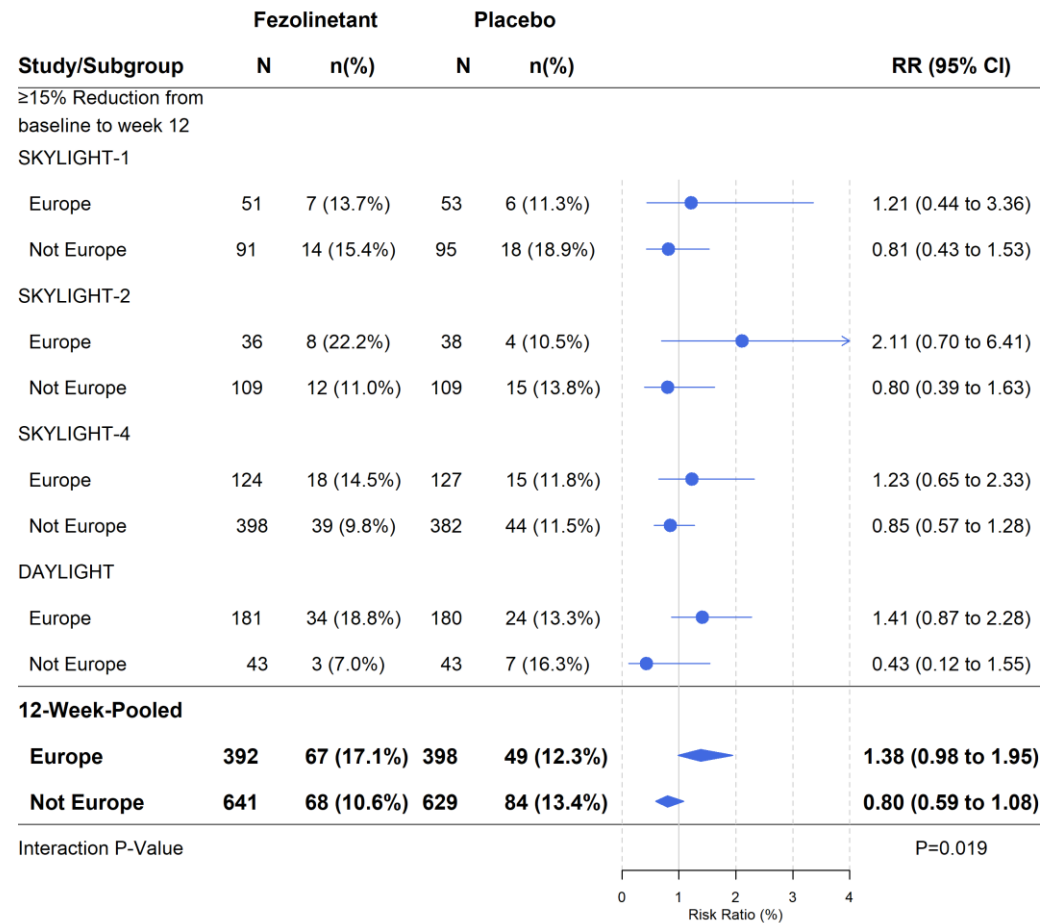


Abbildung 4-89: Forest Plot des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

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

4.3.1.3.6.3.3 Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 – Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität										
Subgruppe Region										
SKYLIGHT-2	Europa	17	12 (70,6 %)	16	12 (75,0 %)	0,94 [0,62 – 1,43]	1,05 [0,20 – 5,65]	0,01 [-0,28 – 0,29]	0,776 ^b	0,046
	Andere	49	34 (69,4 %)	44	18 (40,9 %)	1,70 [1,14 – 2,53]	5,15 [1,77 – 14,97]	0,29 [0,12 – 0,45]	0,010 ^b	
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 – Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität										
Subgruppe Region										
DAYLIGHT	Europa	90	59 (65,6 %)	91	38 (41,8 %)	1,57 [1,18 – 2,09]	2,85 [1,45 – 5,60]	0,21 [0,08 – 0,33]	0,002 ^b	0,042
	Andere	22	10 (45,5 %)	21	12 (57,1 %)	0,80 [0,44 – 1,43]	0,68 [0,17 – 2,67]	-0,07 [-0,34 – 0,19]	0,446 ^b	
Responderanalysen (15 % Responsekriterium) im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 – Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung										
Subgruppe Region										
Meta-Analyse	Europa	268	158 (59,0 %)	271	118 (43,5 %)	1,35 [1,14 – 1,59]	1,87 [1,33 – 2,64]	0,15 [0,07 – 0,24]	0,001	0,043
	Andere	243	134 (55,1 %)	247	129 (52,2 %)	1,06 [0,90 – 1,25]	1,12 [0,79 – 1,60]	0,03 [-0,06 – 0,12]	0,512	
Subgruppe Alter										
SKYLIGHT-1	< 55	80	32 (40,0 %)	78	36 (46,2 %)	0,87 [0,61 – 1,24]	1,06 [0,52 – 2,17]	0,02 [-0,13 – 0,16]	0,436 ^b	0,046

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

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
	≥ 55	62	39 (62,9 %)	70	31 (44,3 %)	1,42 [1,03 – 1,97]	2,41 [1,15 – 5,08]	0,20 [0,04 – 0,35]	0,034 ^b	

Patientinnen mit einem fehlenden Baselinewert werden ausgeschlossen. Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.

a: p-Wert basiert auf dem RR

b: Basierend auf einem nicht adjustierten Modell, das aufgrund von nicht-Konvergenz nur den Effekt der Behandlung berücksichtigt.

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien. Wenn weniger Patientinnen in einer Subgruppenkategorie vorhanden waren, wird diese Analyse nicht dargestellt.

RR, 95 %-KI und p-Wert auf Einzelstudienenebene basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.

OR und 95 %-KI auf Einzelstudienenebene basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.

RD und 95 %-KI auf Einzelstudienenebene basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.

Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.

Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bei der Responderanalyse (15 % Responsekriterium) des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) traten in der Meta-Analyse 12W und der SKYLIGHT-2-Studie zu Woche zwölf, sowie der DAYLIGHT-Studie zu Woche 24 statistisch signifikante Interaktionstests in der Subgruppenanalyse nach Region in zwei der vier Domänen des WPAI auf. Weiterhin trat in der SKYLIGHT-1-Studie zu Woche zwölf in der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigungen ein signifikanter Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach Alter auf. Die Effektrichtung zwischen den einzelnen Effektmodifikationen ist nicht konsistent, folglich handelt es sich nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion durch die Merkmale Region oder Alter. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass ein statistischer Zufallsbefund vorliegt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

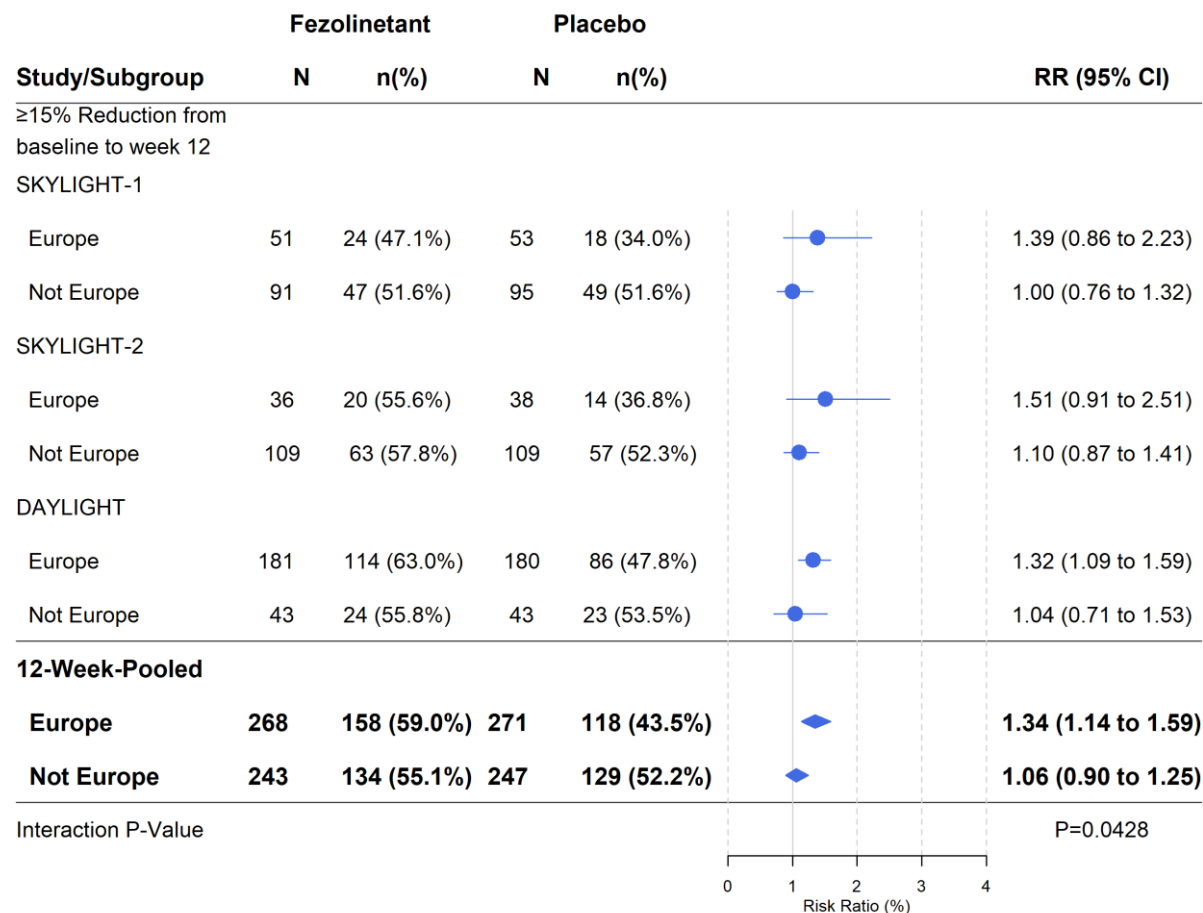


Abbildung 4-90: Forest Plot der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung des Endpunkts Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.6.4 Lebensqualität**4.3.1.3.6.4.1 Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) – Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Verbesserung des Gesamtscores um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12										
<i>Subgruppe Ethnizität</i>										
SKYLIGHT-1	Weiß	116	59 (50,9 %)	117	33 (28,2 %)	1,80 [1,28 – 2,53]	3,39 [1,84 – 6,24]	0,24 [0,12 – 0,35]	0,001 ^b	0,011
	Andere	26	10 (38,5 %)	31	16 (51,6 %)	0,75 [0,41 – 1,35]	0,50 [0,15 – 1,66]	-0,13 [-0,36 – 0,10]	0,332 ^b	
Verbesserung des Gesamtscores um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24										
<i>Subgruppe Region</i>										
Meta-Analyse	Europa	305	156 (51,1 %)	307	111 (36,2 %)	1,38 [1,15 – 1,64]	1,94 [1,37 – 2,73]	0,14 [0,07 – 0,21]	0,001 ^b	0,009
	Andere	441	176 (39,9 %)	426	171 (40,1 %)	1,00 [0,85 – 1,17]	1,12 [0,84 – 1,49]	0,02 [-0,04 – 0,09]	0,971 ^b	
<i>Subgruppe Raucherstatus</i>										
DAYLIGHT	Aktuell	36	15 (41,7 %)	35	18 (51,4 %)	0,81 [0,49 – 1,34]	0,64 [0,24 – 1,70]	-0,10 [-0,33 – 0,12]	0,412 ^b	0,037
	Früher/ nie	188	110 (58,5 %)	188	76 (40,4 %)	1,45 [1,17 – 1,79]	2,10 [1,38 – 3,19]	0,18 [0,08 – 0,27]	0,001 ^b	
Verbesserung der vasomotorischen Domäne um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12										
<i>Subgruppe Region</i>										

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

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Meta-Analyse	Europa	392	252 (64,3 %)	398	166 (41,7 %)	1,50 [1,32 – 1,71]	2,78 [2,05 – 3,77]	0,23 [0,16 – 0,29]	< 0,001	0,037
	Andere	641	407 (63,5 %)	630	317 (50,3 %)	1,27 [1,15 – 1,39]	1,80 [1,43 – 2,27]	0,14 [0,09 – 0,19]	< 0,001	
Verbesserung der vasomotorischen Domäne um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24										
<i>Subgruppe Region</i>										
Meta-Analyse	Europa	305	192 (63,0 %)	307	139 (45,3 %)	1,42 [1,23 – 1,63]	2,20 [1,56 – 3,08]	0,18 [0,10 – 0,25]	< 0,001	0,044
	Andere	441	270 (61,2 %)	426	227 (53,3 %)	1,18 [1,05 – 1,32]	1,44 [1,09 – 1,90]	0,09 [0,02 – 0,15]	0,004	
Verbesserung der psychosozialen Domäne um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12										
<i>Subgruppe Region</i>										
Meta-Analyse	Europa	392	165 (42,1 %)	398	133 (33,4 %)	1,26 [1,06 – 1,51]	1,56 [1,13 – 2,15]	0,09 [0,03 – 0,15]	0,011 ^b	0,018
	Andere	641	192 (30,0 %)	630	202 (32,1 %)	0,94 [0,80 – 1,11]	0,97 [0,73 – 1,29]	0,00 [-0,05 – 0,04]	0,465 ^b	
SKYLIGHT-4	Europa	124	45 (36,3 %)	127	39 (30,7 %)	1,18 [0,83 – 1,68]	1,17 [0,67 – 2,06]	0,03 [-0,08 – 0,14]	0,350 ^b	0,050
	Andere	398	104 (26,1 %)	383	128 (33,4 %)	0,78 [0,63 – 0,97]	0,84 [0,58 – 1,20]	-0,02 [-0,08 – 0,03]	0,027 ^b	
Verbesserung der psychosozialen Domäne um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24										
<i>Subgruppe Region</i>										
Meta-Analyse	Europa	305	135 (44,3 %)	307	95 (30,9 %)	1,41 [1,15 – 1,74]	1,85 [1,29 – 2,67]	0,12 [0,05 – 0,19]	0,001 ^b	0,012

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

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
	Andere	441	127 (28,8 %)	426	126 (29,6 %)	0,97 [0,79 – 1,20]	1,20 [0,85 – 1,67]	0,03 [-0,02 – 0,09]	0,798 ^b	
SKYLIGHT-4	Europa	124	46 (37,1 %)	127	29 (22,8 %)	1,63 [1,10 – 2,41]	1,96 [1,07 – 3,60]	0,12 [0,01 – 0,22]	0,016 ^b	0,018
	Andere	398	113 (28,4 %)	383	115 (30,0 %)	0,95 [0,76 – 1,18]	1,18 [0,83 – 1,69]	0,03 [-0,03 – 0,09]	0,616 ^b	
Subgruppe Alter										
SKYLIGHT-4	< 55	246	84 (34,1 %)	240	57 (23,8 %)	1,44 [1,08 – 1,91]	1,94 [1,25 – 3,02]	0,11 [0,04 – 0,19]	0,013 ^b	0,007
	≥ 55	276	75 (27,2 %)	270	87 (32,2 %)	0,84 [0,65 – 1,09]	0,94 [0,61 – 1,44]	-0,01 [-0,08 – 0,06]	0,198 ^b	
Verbesserung der psychosozialen Domäne um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 52										
Subgruppe Region										
SKYLIGHT-4	Europa	124	41 (33,1 %)	127	27 (21,3 %)	1,56 [1,02 – 2,36]	1,76 [0,94 – 3,29]	0,09 [-0,01 – 0,19]	0,038 ^b	0,002
	Andere	398	75 (18,8 %)	383	101 (26,4 %)	0,72 [0,55 – 0,93]	0,75 [0,51 – 1,08]	-0,04 [-0,09 – 0,01]	0,013 ^b	
Verbesserung der physischen Domäne um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12										
Subgruppe Region										
Meta-Analyse	Europa	392	161 (41,1 %)	398	118 (29,6 %)	1,42 [1,17 – 1,71]	1,83 [1,32 – 2,53]	0,11 [0,05 – 0,17]	< 0,001 ^b	0,046
	Andere	641	227 (35,4 %)	630	204 (32,4 %)	1,11 [0,95 – 1,28]	1,34 [1,03 – 1,75]	0,05 [0,00 – 0,09]	0,19	
Subgruppe Alter										

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

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
DAYLIGHT	< 55	107	48 (44,9 %)	124	49 (39,5 %)	1,14 [0,84 – 1,54]	1,40 [0,78 – 2,51]	0,06 [-0,05 – 0,18]	0,411 ^b	0,024
	≥ 55	117	59 (50,4 %)	99	25 (25,3 %)	2,00 [1,36 – 2,93]	3,39 [1,78 – 6,48]	0,23 [0,11 – 0,34]	< 0,001 ^b	
Subgruppe BMI										
Meta-Analyse	< 25	260	101 (38,8 %)	286	74 (25,9 %)	1,54 [1,21 – 1,97]	2,25 [1,47 – 3,45]	0,13 [0,06 – 0,20]	0,001 ^b	0,024
	≥ 25	772	286 (37,0 %)	741	248 (33,5 %)	1,12 [0,98 – 1,28]	1,33 [1,05 – 1,68]	0,05 [0,01 – 0,09]	0,097 ^b	
SKYLIGHT-4	< 25	125	41 (32,8 %)	123	24 (19,5 %)	1,68 [1,09 – 2,61]	2,48 [1,26 – 4,90]	0,13 [0,03 – 0,22]	0,020 ^b	0,021
	≥ 25	396	124 (31,3 %)	386	127 (32,9 %)	0,95 [0,78 – 1,17]	1,07 [0,77 – 1,50]	0,01 [-0,05 – 0,07]	0,634 ^b	
Verbesserung der physischen Domäne um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24										
Subgruppe Region										
Meta-Analyse	Europa	305	119 (39,0 %)	307	90 (29,3 %)	1,34 [1,07 – 1,67]	1,62 [1,12 – 2,34]	0,08 [0,02 – 0,15]	0,011 ^b	0,046
	Andere	441	130 (29,5 %)	426	128 (30,0 %)	0,98 [0,80 – 1,20]	1,14 [0,82 – 1,58]	0,02 [-0,03 – 0,08]	0,853 ^b	
Subgruppe Alter										
SKYLIGHT-4	< 55	246	82 (33,3 %)	240	64 (26,7 %)	1,25 [0,95 – 1,65]	1,55 [1,01 – 2,40]	0,08 [0,00 – 0,15]	0,111 ^b	0,035
	≥ 55	276	74 (26,8 %)	270	87 (32,2 %)	0,83 [0,64 – 1,08]	0,88 [0,58 – 1,33]	-0,03 [-0,09 – 0,04]	0,167 ^b	

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

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
Subgruppe Raucherstatus										
Meta-Analyse	Aktuell	150	39 (26,0 %)	151	53 (35,1 %)	0,74 [0,53 – 1,05]	0,80 [0,46 – 1,37]	-0,04 [-0,14 – 0,06]	0,089 ^b	0,008
	Früher/ nie	596	210 (35,2 %)	582	165 (28,4 %)	1,24 [1,05 – 1,47]	1,51 [1,15 – 1,99]	0,07 [0,02 – 0,12]	0,010 ^b	
DAYLIGHT	Aktuell	36	9 (25,0 %)	35	15 (42,9 %)	0,60 [0,31 – 1,16]	0,44 [0,16 – 1,24]	-0,17 [-0,38 – 0,04]	0,127	0,009
	Früher/ nie	188	84 (44,7 %)	188	52 (27,7 %)	1,54 [1,19 – 2,01]	2,31 [1,45 – 3,66]	0,17 [0,08 – 0,26]	0,001	
Verbesserung der physischen Domäne um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 52										
Subgruppe Alter										
SKYLIGHT-4	< 55	246	66 (26,8 %)	240	46 (19,2 %)	1,40 [1,01 – 1,95]	1,68 [1,07 – 2,64]	0,08 [0,01 – 0,16]	0,047 ^b	0,040
	≥ 55	276	68 (24,6 %)	270	75 (27,8 %)	0,89 [0,67 – 1,18]	0,98 [0,64 – 1,50]	-0,01 [-0,07 – 0,06]	0,405 ^b	
Verbesserung der sexuellen Domäne um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12										
Subgruppe BMI										
Meta-Analyse	< 25	260	85 (32,7 %)	286	63 (22,0 %)	1,46 [1,11 – 1,91]	2,01 [1,29 – 3,13]	0,11 [0,04 – 0,17]	0,006 ^b	0,021
	≥ 25	772	224 (29,0%)	741	212 (28,6 %)	1,01 [0,87 – 1,17]	1,10 [0,86 – 1,42]	0,02 [-0,02 – 0,06]	0,868 ^b	
DAYLIGHT	< 25	66	29 (43,9 %)	84	17 (20,2 %)	1,85 [1,16 – 2,97]	4,01 [1,73 – 9,27]	0,23 [0,10 – 0,36]	0,010	0,016

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

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a	p-Wert
	≥ 25	158	55 (34,8 %)	139	48 (34,5 %)	0,95 [0,73 – 1,25]	0,90 [0,53 – 1,53]	-0,02 [-0,12 – 0,08]	0,730	
Verbesserung der sexuellen Domäne um 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 24										
Subgruppe Alter										
Meta-Analyse	< 55	353	108 (30,6 %)	364	80 (22,0 %)	1,35 [1,09 – 1,67]	1,93 [1,31 – 2,83]	0,10 [0,04 – 0,16]	0,005	0,019
	≥ 55	393	110 (28,0 %)	369	105 (28,5 %)	0,96 [0,79 – 1,17]	0,98 [0,68 – 1,39]	0,00 [-0,06 – 0,05]	0,678	
SKYLIGHT-4	< 55	246	71 (28,9 %)	240	48 (20,0 %)	1,43 [1,09 – 1,87]	2,28 [1,40 – 3,74]	0,11 [0,05 – 0,18]	0,009	0,009
	≥ 55	276	66 (23,9 %)	270	73 (27,0 %)	0,88 [0,69 – 1,12]	0,86 [0,56 – 1,33]	-0,02 [-0,09 – 0,05]	0,294	
<p>Patientinnen mit einem fehlendem Baselinewert wurden ausgeschlossen. Patientinnen mit einem fehlenden Wert bei einer Visite werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem RR</p> <p>b: Basierend auf einem nicht adjustierten Modell, das aufgrund von nicht-Konvergenz nur den Effekt der Behandlung berücksichtigt.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien.</p> <p>RR, 95 %-KI und p-Wert auf Einzelstudienenebene basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.</p> <p>OR und 95 %-KI auf Einzelstudienenebene basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und der Baselinemessung als Kovariate.</p> <p>RD und 95 %-KI auf Einzelstudienenebene basierend auf einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe als Faktor und der Baselinemessung als Kovariate.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analysen basierend auf inverser Varianzgewichtung auf Grundlage der studienspezifischen Behandlungseffekte und Varianzen.</p> <p>Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen je Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>										

Bei der Responderanalyse (15 % Responsekriterium) des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) zeigten sich in den Subgruppenanalysen statistisch signifikante Interaktionstests. Auf Ebene der Meta-Analysen 12W und 24W traten statistisch signifikante Interaktionstests der vasomotorischen, psychosozialen und physischen Domäne in den Subgruppenanalysen nach Region, sowie in der Meta-Analyse 12W der physischen und sexuellen Domäne in den Subgruppenanalysen nach BMI auf. In der Meta-Analyse 24W zeigten sich weiterhin statistisch signifikante Interaktionen des Gesamtscores in der Subgruppenanalyse nach Region, sowie in der physischen Domäne nach Raucherstatus und in der sexuellen Domäne nach Alter. Es ist davon auszugehen, dass es sich um statistische Zufallsbefunde und nicht um bewertungsrelevante Effektmodifikationen handelt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Menopausen-spezifische Lebensqualität müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

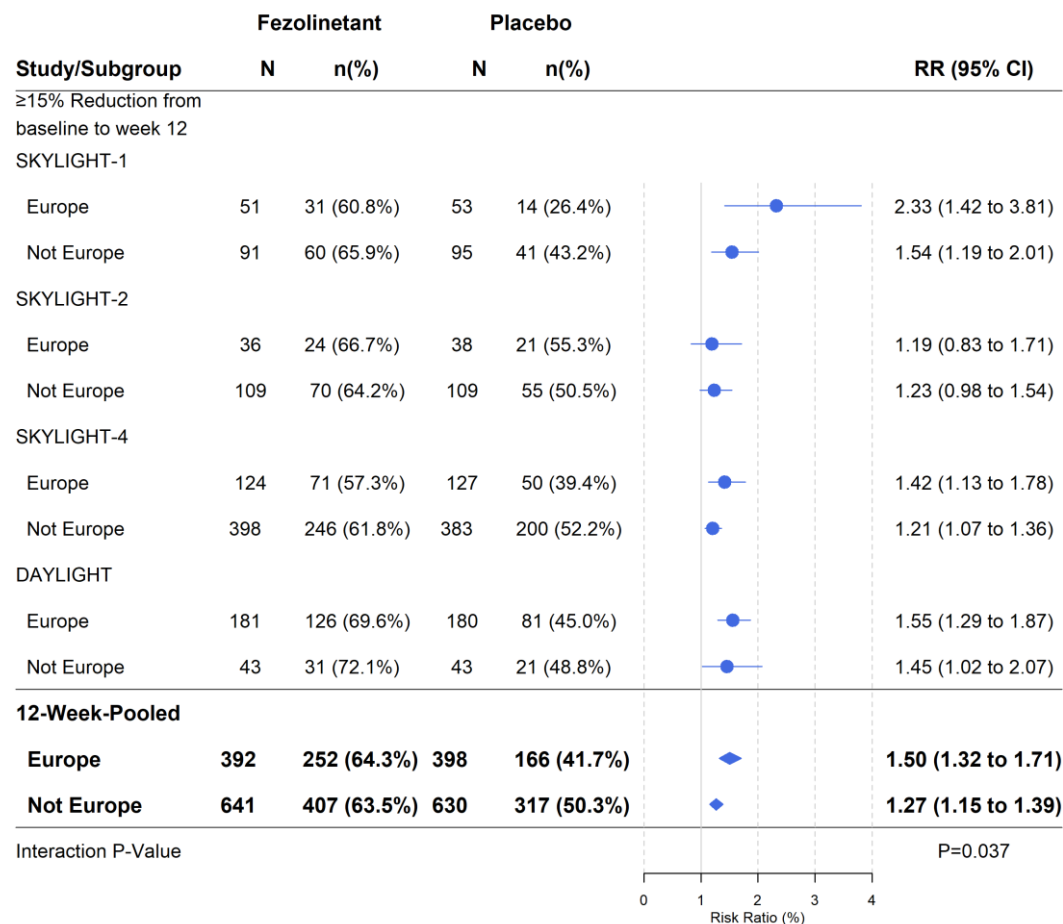


Abbildung 4-91: Forest Plot der vasomotorischen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

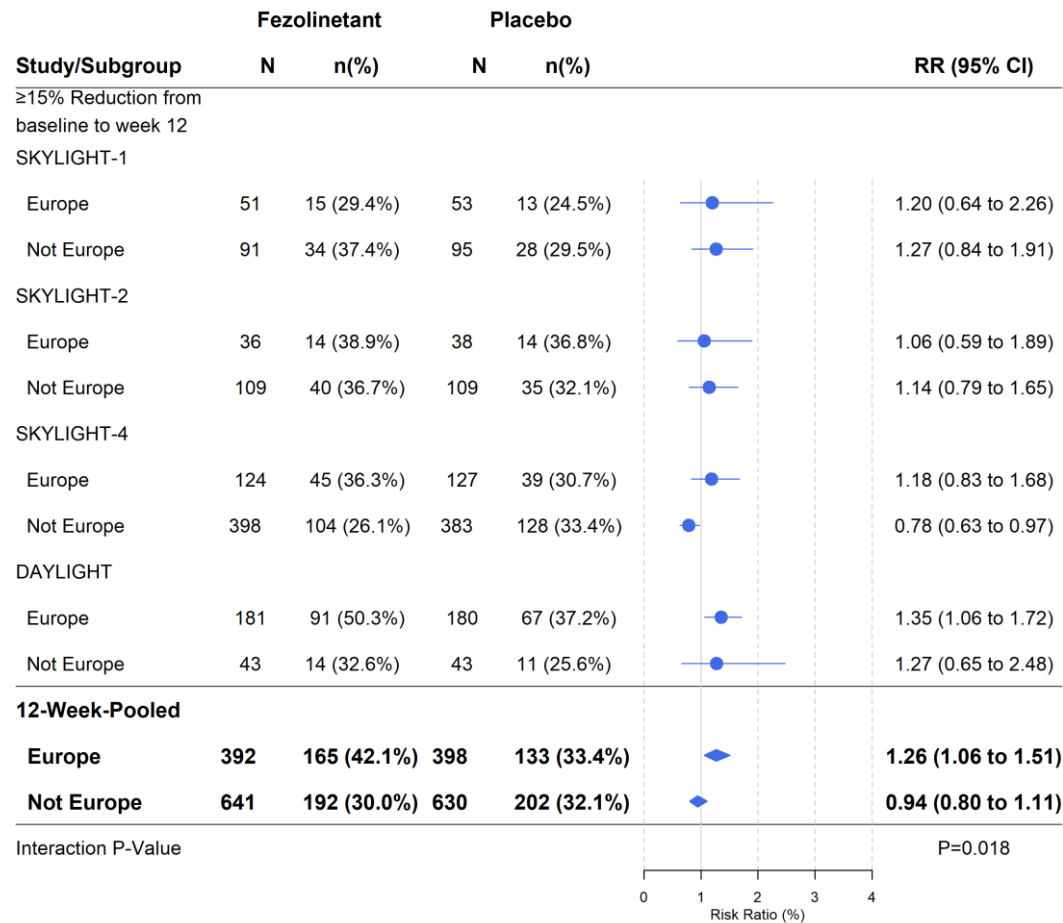


Abbildung 4-92: Forest Plot der psychosozialen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

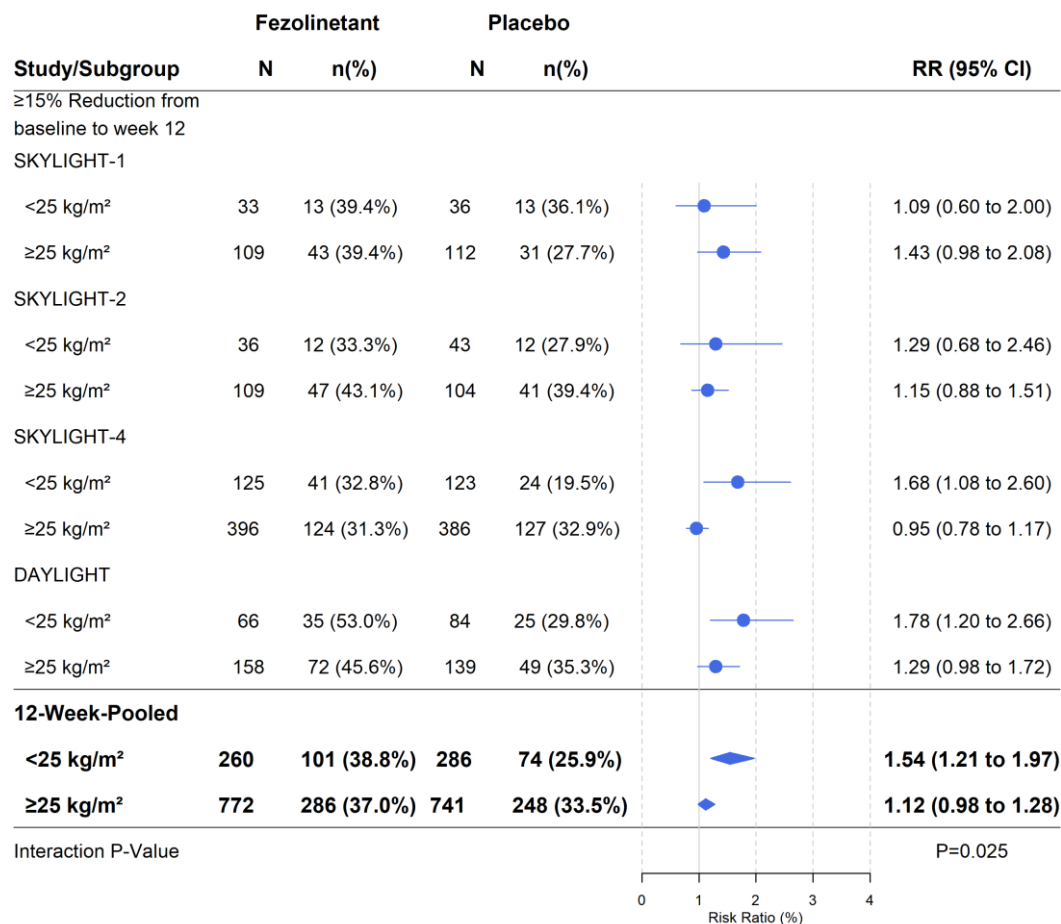


Abbildung 4-93: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen für die Subgruppe BMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

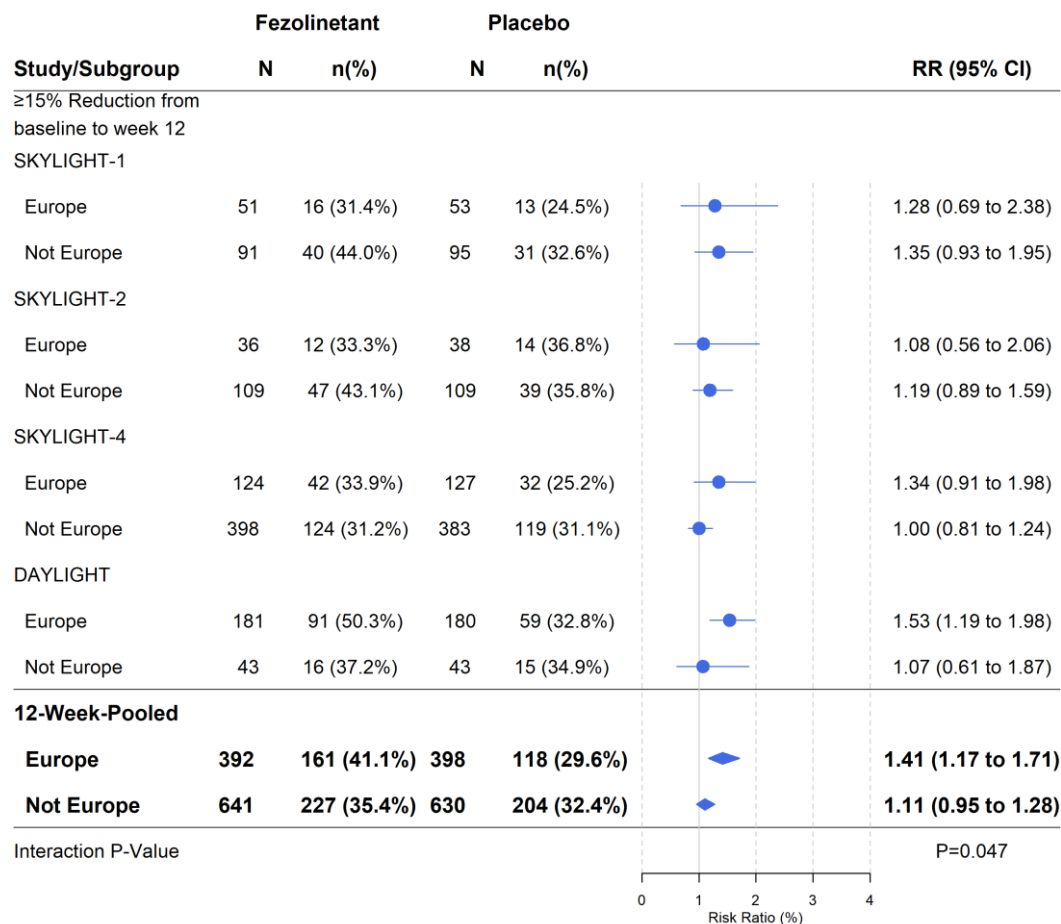


Abbildung 4-94: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

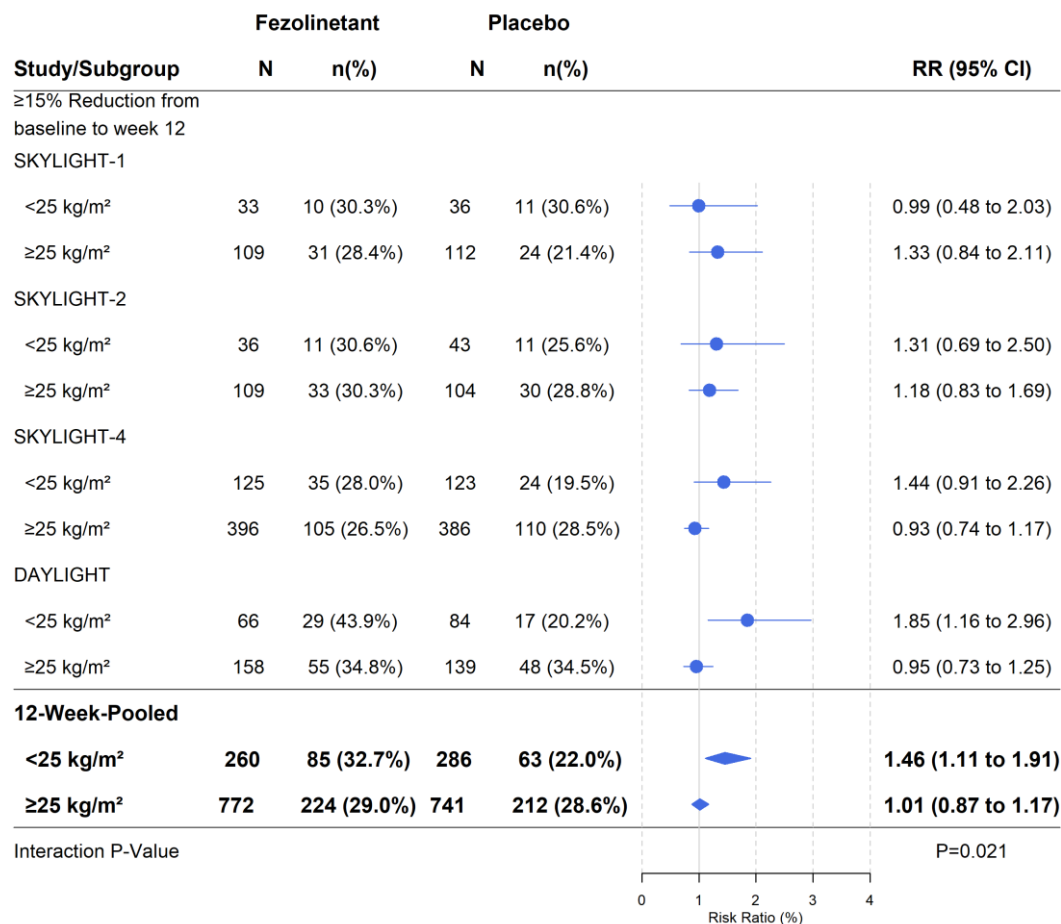


Abbildung 4-95: Forest Plot der sexuellen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach zwölf Wochen für die Subgruppe BMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

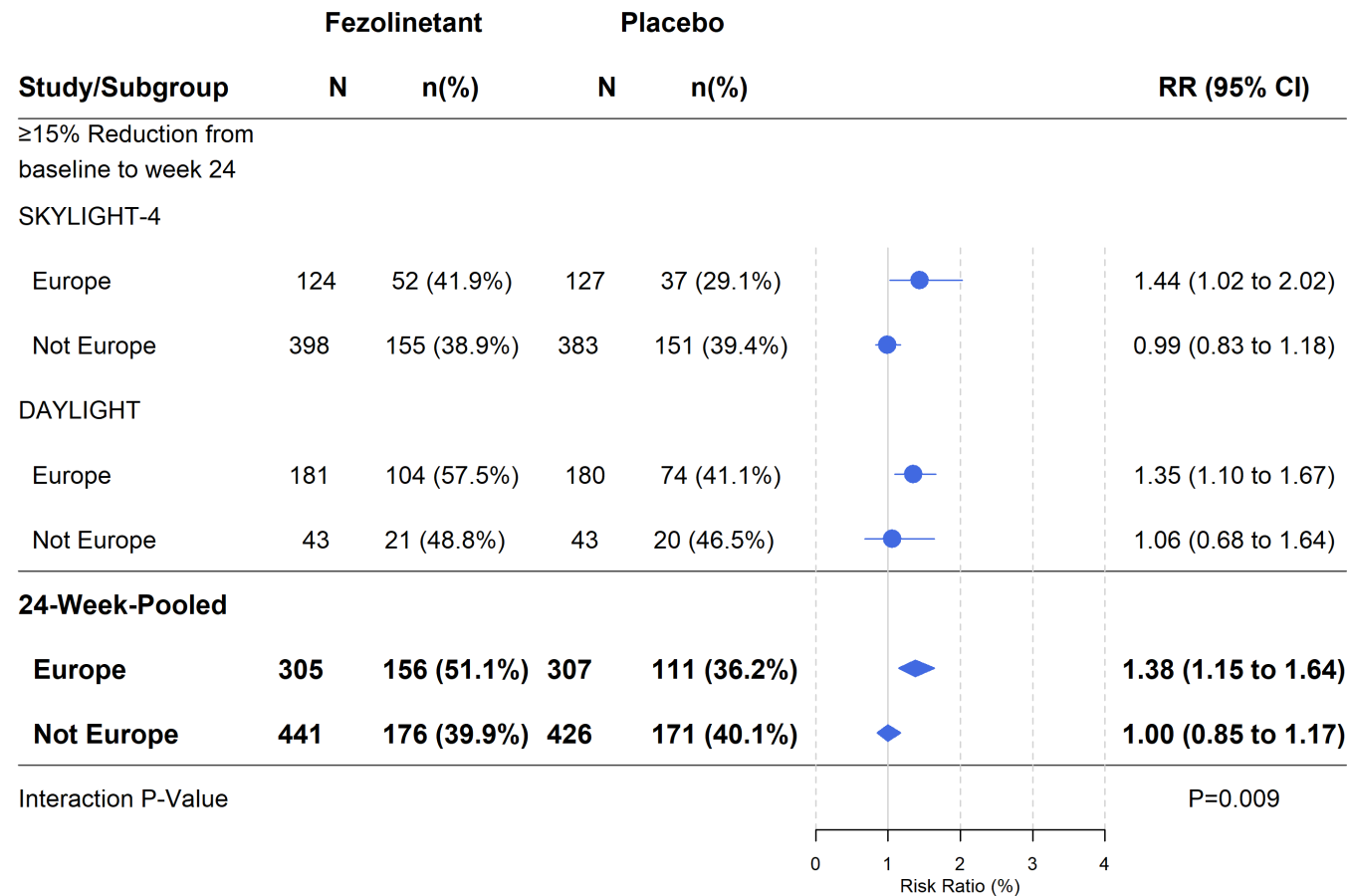


Abbildung 4-96: Forest Plot des Gesamtscores des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

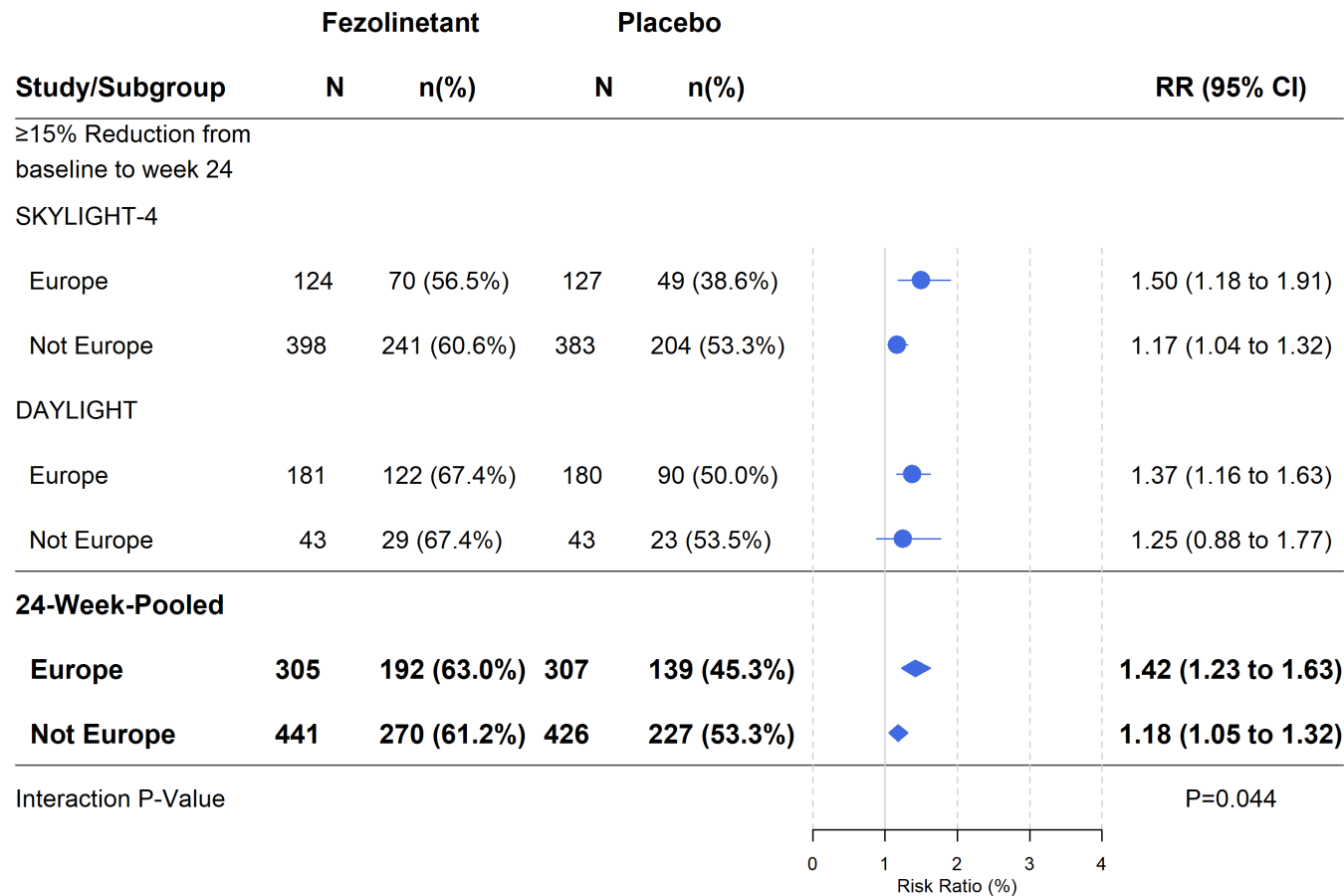


Abbildung 4-97: Forest Plot der vasomotorischen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

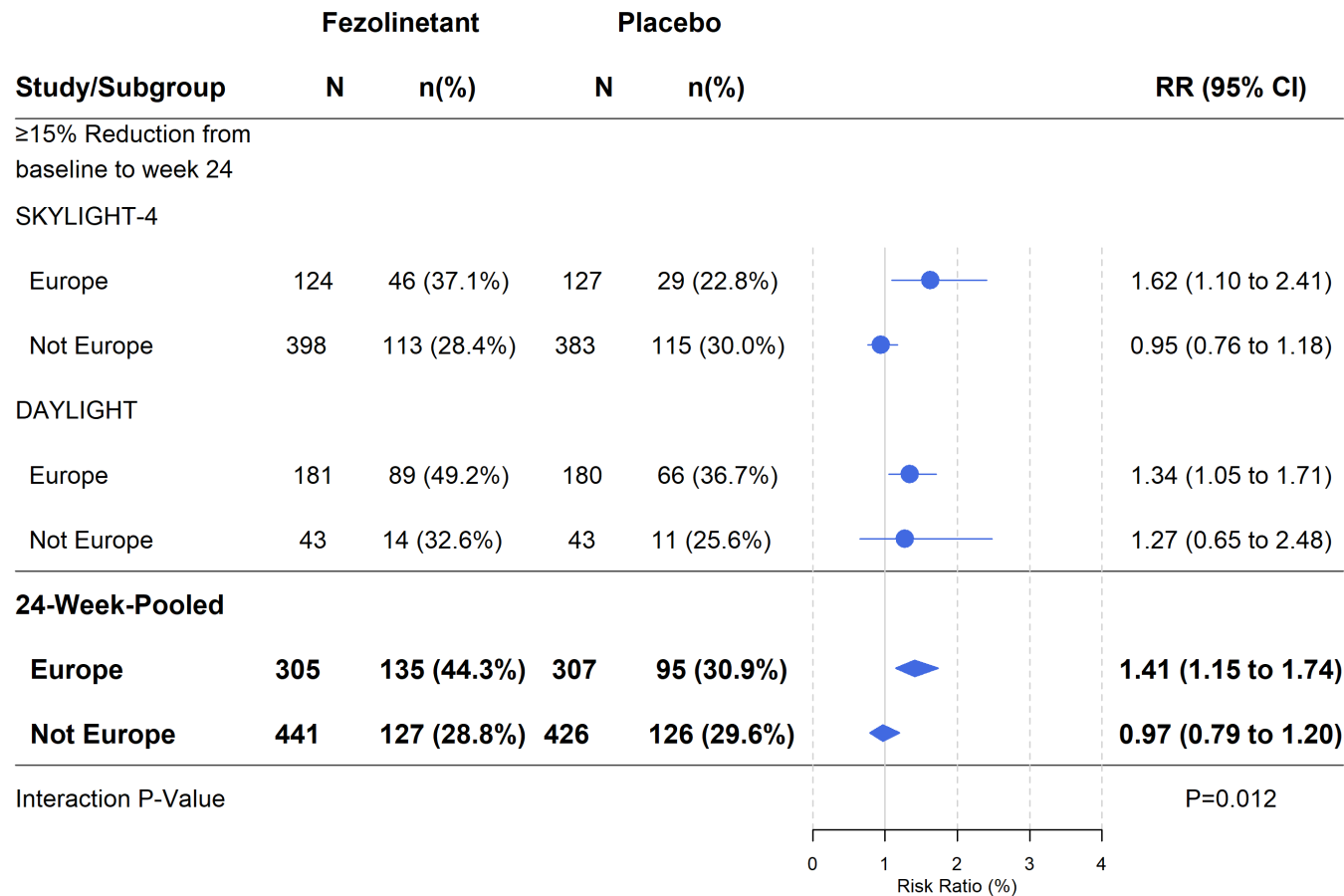


Abbildung 4-98: Forest Plot der psychosozialen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

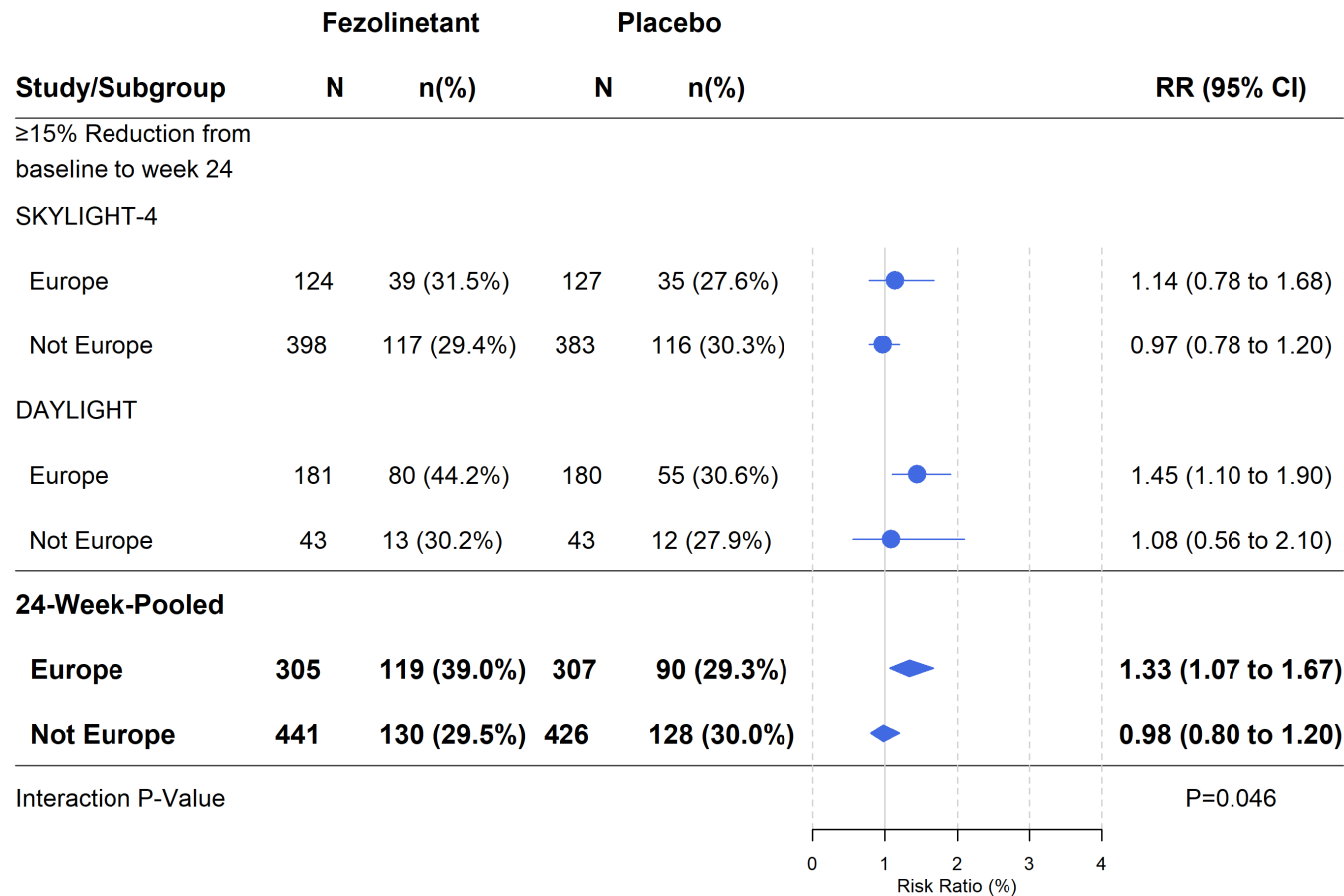


Abbildung 4-99: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

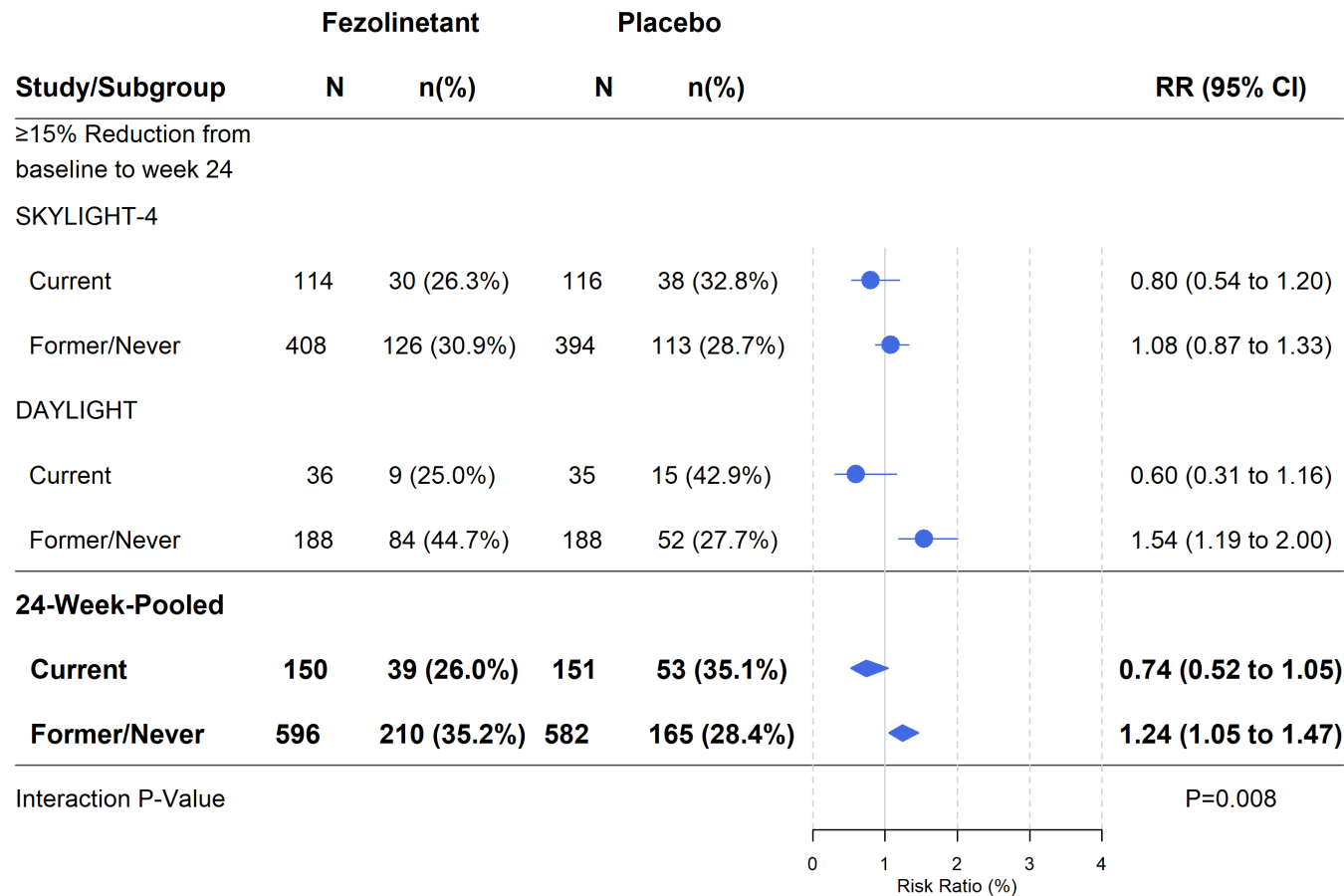


Abbildung 4-100: Forest Plot der physischen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

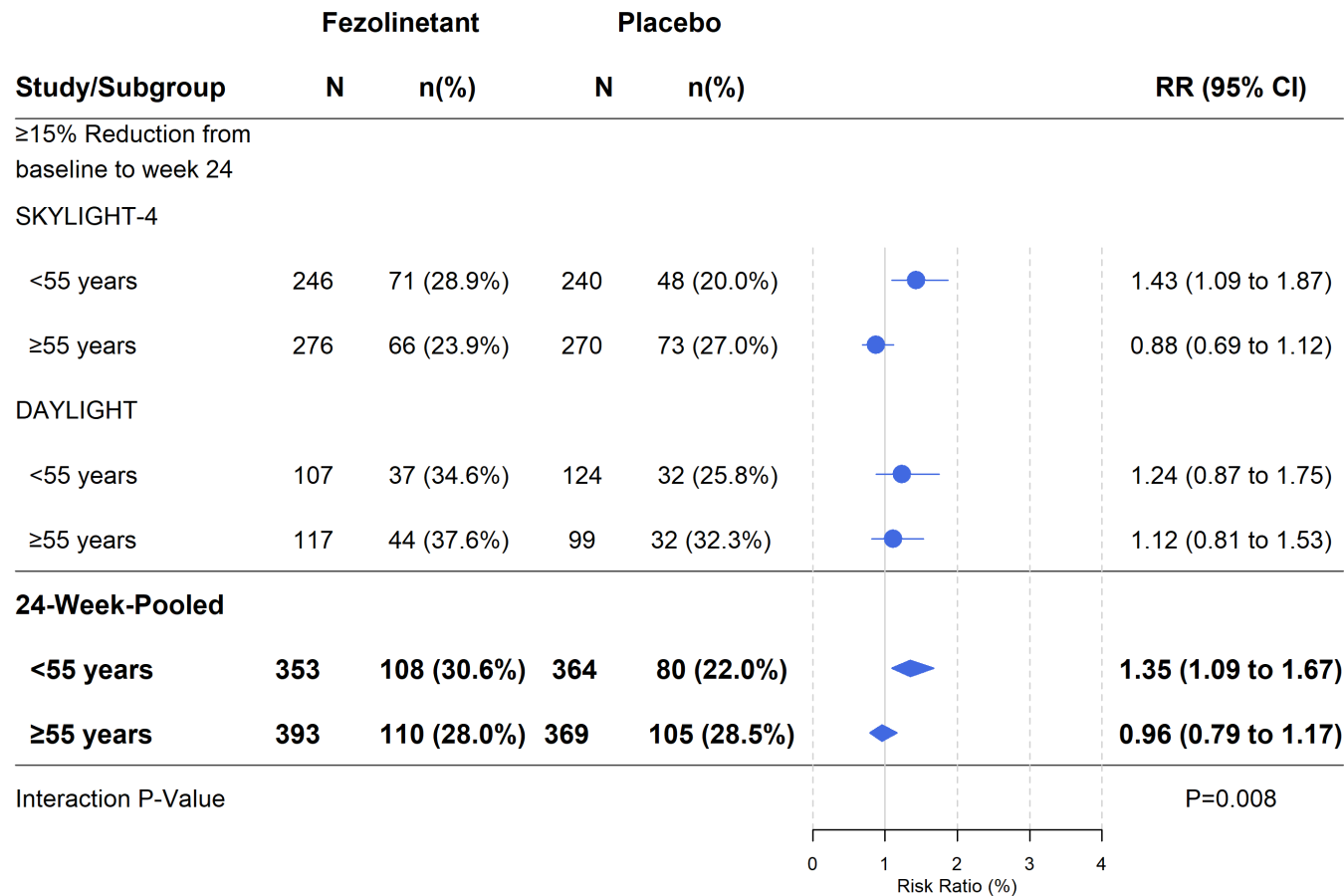


Abbildung 4-101: Forest Plot der sexuellen Domäne des Endpunkts Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL) nach 24 Wochen für die Subgruppe Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

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

4.3.1.3.6.4.2 Endpunkt Weibliche Sexualfunktion (FSFI) – Subgruppenanalysen

Es traten keine statistisch signifikanten Interaktionstests in den Subgruppenanalysen dieses Endpunkts auf.

4.3.1.3.6.5 Verträglichkeit

4.3.1.3.6.5.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (AE) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse (AE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert
SOC: Psychiatrische Erkrankungen – PT: Insomnie bis Woche 12										
Subgruppe Ethnizität										
SKYLIGHT-4	Weiß	406	12 (3,0 %)	426	1 (0,2 %)	12,59 [1,65 – 96,40]	12,94 [1,68 – 100,01]	0,03 [-0,04 – 0,10]	0,001	0,028
	Andere	116	1 (0,9 %)	86	2 (2,3 %)	0,37 [0,03 – 4,02]	0,37 [0,03 – 4,09]	-0,02 [-0,15 – 0,13]	0,576	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT: COVID-19 bis Woche 12										
Subgruppe Region										
Meta-Analyse	Europa	395	6 (1,5 %)	404	22 (5,4 %)	0,30 [0,12 – 0,70]	0,28 [0,12 – 0,69]	-0,04 [-0,12 – 0,03]	0,006	0,020
	Andere	643	8 (1,2 %)	634	6 (0,9 %)	1,45 [0,52 – 4,02]	1,48 [0,48 – 4,55]	0,00 [-0,06 – 0,06]	0,477	
Patientinnen mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb einer AE nur einmal gezählt.										
Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien.										

RR, OR und RD auf Einzelstudienenebene wurden mittels eines unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatzes ermittelt. Die 95 %-KI basieren auf Wald (RR, OR) und Santner-Snell (RD).

p-Werte der Einzelstudienresultate innerhalb der Subgruppen basieren auf einem exakten Test nach Fisher.

Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der $\log(\text{RR})$ -Skala.

Korrektur der Stetigkeit für im Falle von keinen/ 100 % Ereignissen in einem Behandlungsarm.

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (engl. System Organ Class)

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (AE) zeigten sich in der SKYLIGHT-4-Studie bis Woche zwölf sowie der Meta-Analyse 12W statistisch signifikante Interaktionstests in der Subgruppenanalyse nach Ethnizität bzw. Region. Es traten keine weiteren Effektmodifikationen dieses Endpunkts in den anderen Studien (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT) nach zwölf oder 24 Wochen oder der Meta-Analyse 24W auf. Es ist davon auszugehen, dass es sich um statistische Zufallsbefunde und nicht um bewertungsrelevante Effektmodifikationen durch die Ethnizität oder die Region handelt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

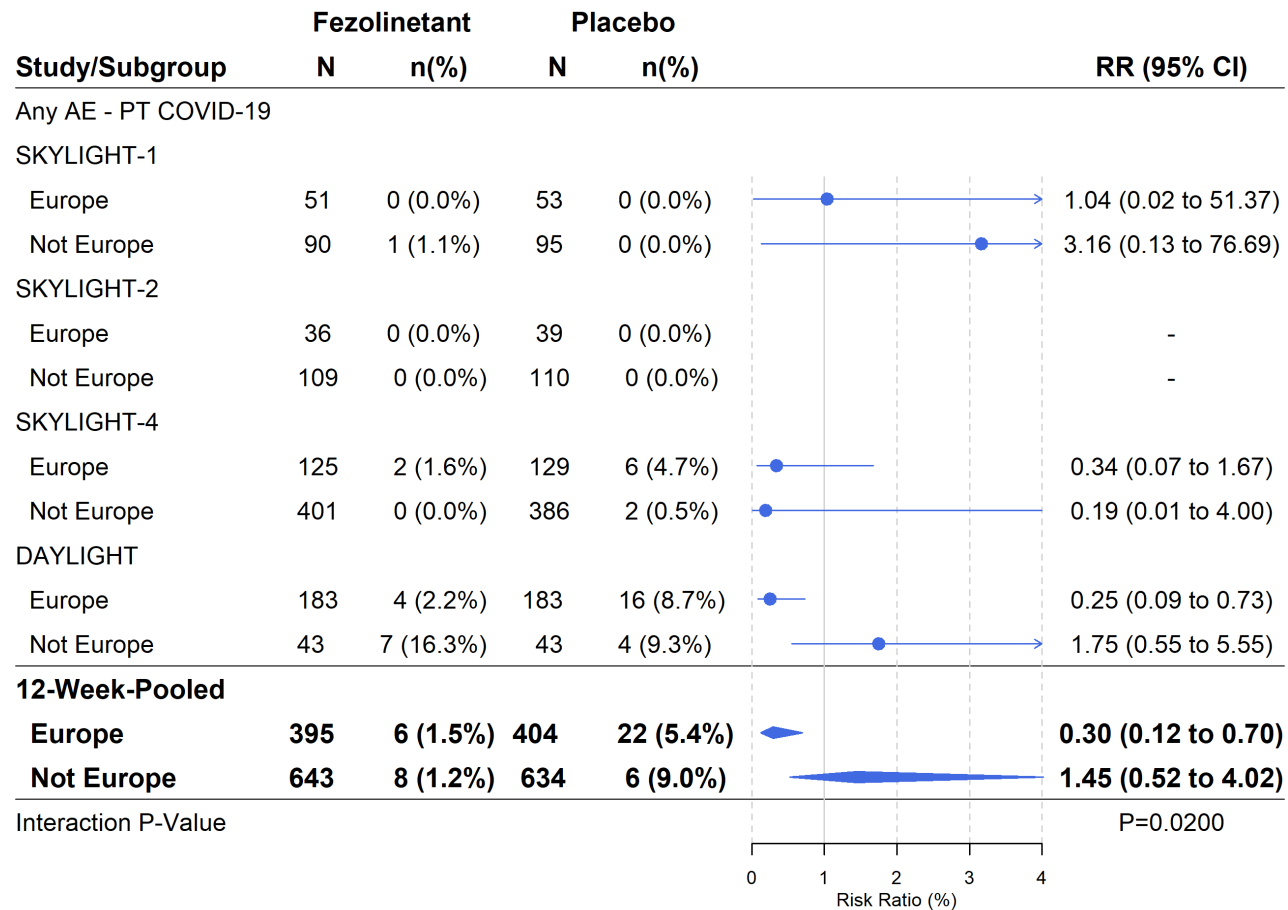


Abbildung 4-102: Forest Plot des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse des PT COVID-19 für die Subgruppe Region nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse events); CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

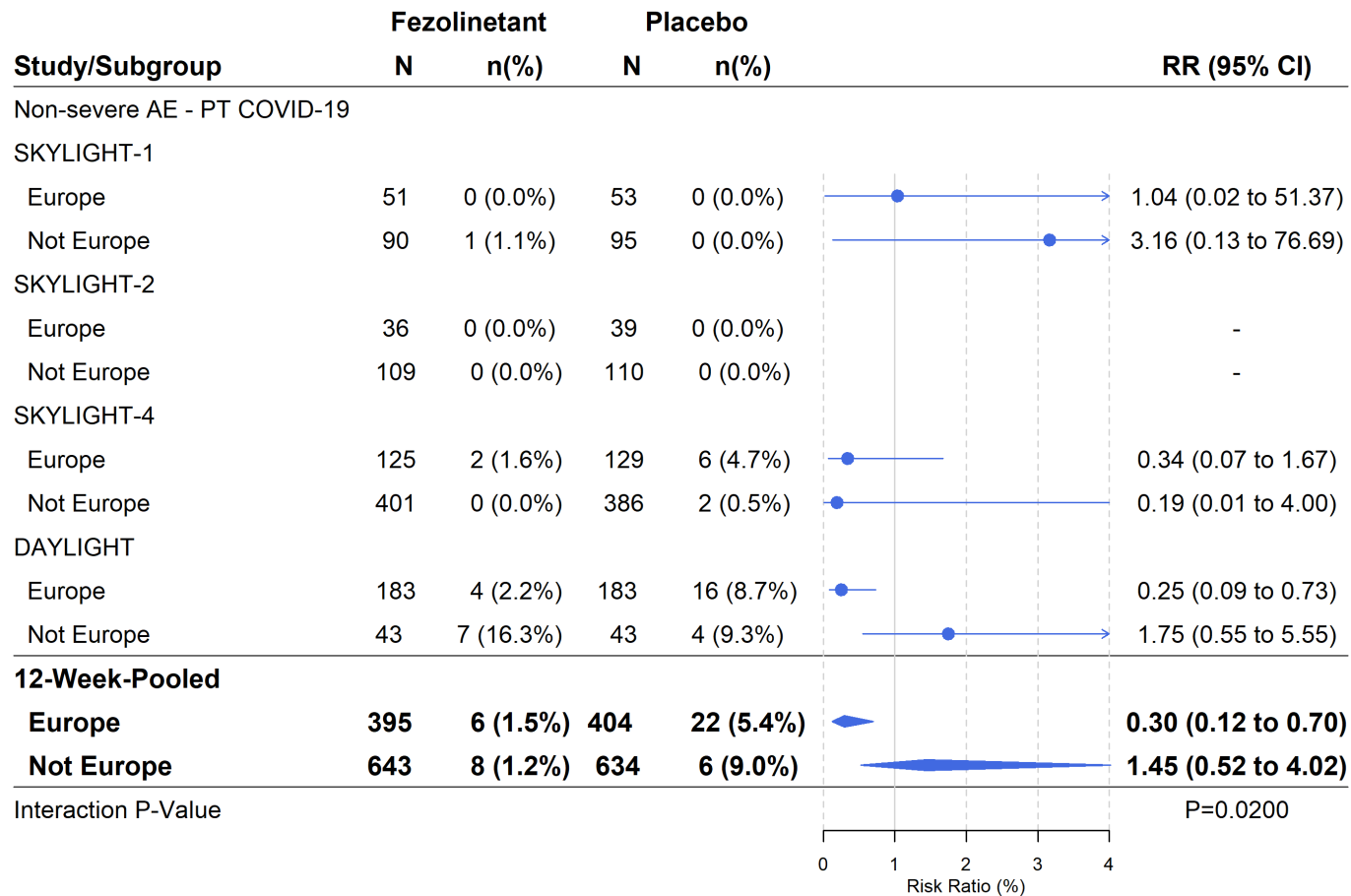


Abbildung 4-103: Forest Plot des Endpunkts nicht schwere Unerwünschte Ereignisse des PT COVID-19 für die Subgruppe Region nach zwölf Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT)

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse events); CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval); I²: Heterogenitätsmaß nach Higgins/ Thomson; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; p: p-Wert; Q: Heterogenitätsmaß nach Cochran; RR: Relatives Risiko

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

4.3.1.3.6.5.2 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4, DAYLIGHT)

Studie	Subgruppe	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt				Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert
Erhöhte Leberwerte bis Woche 24										
Subgruppe Alter										
SKYLIGHT-4	< 55	249	4 (1,6 %)	241	8 (3,3 %)	0,48 [0,15 – 1,59]	0,48 [0,14 – 1,60]	-0,02 [-0,11 – 0,07]	0,254	0,034
	≥ 55	277	8 (2,9 %)	274	2 (0,7 %)	3,96 [0,85 – 18,47]	4,05 [0,85 – 19,22]	0,02 [-0,06 – 0,11]	0,106	
<p>Patientinnen mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb einer AE nur einmal gezählt.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt waren: 1) mindestens 10 Patientinnen in jeder Subgruppenkategorie und 2) mindestens 10 Patientinnen mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppenkategorien.</p> <p>RR, OR und RD wurden mittels eines unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatzes ermittelt. Die 95 %-KI basieren auf Wald (RR, OR) und Santner-Snell (RD).</p> <p>p-Werte innerhalb der Subgruppen basieren auf einem exakten Test nach Fisher.</p> <p>Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cochran-Q-Test mit inverser Varianzgewichtung auf der log(RR)-Skala.</p> <p>Korrektur der Stetigkeit für RR/ OR im Falle von keinen/ 100 % Ereignissen in einem Behandlungsarm. Für RD wurde keine Korrektur vorgenommen.</p> <p>Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen in der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set</p>										

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) zeigten sich in der SKYLIGHT-4-Studie bis Woche 24 statistisch signifikante Interaktionstests in der Subgruppenanalyse nach Alter. Es traten keine weiteren Effektmodifikationen dieses Endpunkts in den anderen Studien (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, DAYLIGHT) nach zwölf oder 24 Wochen oder der Meta-Analyse 12W oder 24W auf. Es ist davon auszugehen, dass es sich um einen statistischen Zufallsbefund und nicht um eine bewertungsrelevante Effektmodifikation durch das Alter handelt. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

4.3.1.3.6.6 Fazit zu den Subgruppenanalysen

Insgesamt wurden lediglich 40 Hinweise auf eine Effektmodifikation bei über 2000 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet (< 2 %). Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich folglich um statistische Zufallseffekte handelt. Eine Vielzahl der Effekte war zudem gleichgerichtet mit den jeweiligen Effekten der Gesamtpopulation. Insgesamt ist von keiner bewertungsrelevanten Effektmodifikation durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale auszugehen. Die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse müssen daher nicht nach Subgruppen differenziert betrachtet werden.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

SKYLIGHT-1

Studienbericht/ Analysepläne

1. Astellas Pharma Global Development Inc. (2022). Clinical Study Report. Skylight-1. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 1.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2022b)
2. Astellas Pharma Global Development Inc. (2020). Statistical Analysis Plan (12-Week). Skylight-1. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause (for the 12-week Double-Blind Treatment Period). Version 2.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2020c)
3. Astellas Pharma Global Development Inc. (2021). Statistical Analysis Plan (52-Week). Skylight-1. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause (analysis for fezolinetant exposure up to 52 week). Version 2.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2021b)
4. Astellas Pharma Global Development Inc. (2020). Clinical Study Protocol. Skylight-1. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 3.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2020a)

Registereinträge

5. Astellas Pharma Global Development Inc., ClinicalTrials.gov. (2019). A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Skylight 1). Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04003155> (ClinicalTrials.gov, 2019c)
6. Astellas Pharma Global Development Inc., EUCTR. (2019). A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering

from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003528-35 (EUCTR, 2019b)

7. Astellas Pharma Global Development Inc., ICTRP. (2019). Trial to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Hot Flashes Associated with Menopause. Retrieved from <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003528-35-ES> (ICTRP, 2019a)

Publikationen

8. Lederman, S., Ottery, F. D., Cano, A., Santoro, N., Shapiro, M., Stute, P., Thurston, R. C., English, M., Franklin, C., Lee, M., & Neal-Perry, G. (2023). Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *The Lancet*, 401(10382), 1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5 (Lederman et al., 2023)

SKYLIGHT-2

Studienbericht/ Analysepläne

9. Astellas Pharma Global Development Inc. (2022). Clinical Study Report. Skylight-2. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 1.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2022c)
10. Astellas Pharma Global Development Inc. (2020). Statistical Analysis Plan (12-Week). Skylight-2. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause (for the 12-week Double-Blind Treatment Period). Version 3.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2020d)
11. Astellas Pharma Global Development Inc. (2021). Statistical Analysis Plan (52-Week). Skylight-2. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause (analysis for fezolinetant exposure up to 52 week). Version 2.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2021c)
12. Astellas Pharma Global Development Inc. (2020). Clinical Study Protocol. Skylight-2. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot

Flashes) Associated with Menopause. Version 3.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2020b)

Registereinträge

13. Astellas Pharma Global Development Inc., ClinicalTrials.gov. (2019). A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause - 2 (Skylight 2). Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003142> (ClinicalTrials.gov, 2019b)
14. Astellas Pharma Global Development Inc., EUCTR. (2019). A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non- Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003529-27 (EUCTR, 2019a)
15. Astellas Pharma Global Development Inc., ICTRP. (2019). Trial to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Hot Flashes Associated with Menopause. Retrieved from <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003529-27-HU> (ICTRP, 2019b)

Publikationen

16. Johnson, K. A., 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. (2023). Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*, 108(8), 1981-1997. doi:10.1210/clinem/dgad058 (Johnson et al., 2023)

SKYLIGHT-4

Studienbericht/ Analysepläne

17. Astellas Pharma Global Development Inc. (2022). Clinical Study Report. Skylight-4. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 1.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2022d)
18. Astellas Pharma Global Development Inc. (2021). Statistical Analysis Plan. Skylight-4. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 2.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2021d)

19. Astellas Pharma Global Development Inc. (2021). Clinical Study Protocol. Skylight-4. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 3.2. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2021a)

Registereinträge

20. Astellas Pharma Global Development Inc., ClinicalTrials.gov. (2019). A Study to Find Out How Safe Long-term Treatment With Fezolinetant is in Women With Hot Flashes Going Through Menopause (Skylight 4). Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04003389> (ClinicalTrials.gov, 2019a)
21. Astellas Pharma Global Development Inc., EUCTR. (2019). A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000275-16 (EUCTR, 2019c)
22. Astellas Pharma Global Development Inc., ICTRP. (2019). Trial to Assess the Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Hot Flashes Associated with Menopause. Retrieved from <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000275-16-ES> (ICTRP, 2019c)

Publikationen

23. Neal-Perry, G., Cano, A., Lederman, S., Nappi, R. E., Santoro, N., Wolfman, W., English, M., Franklin, C., Valluri, U., & Ottery, F. D. (2023). Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 141(4), 737-747. doi:10.1097/aog.0000000000005114 (Neal-Perry et al., 2023)

DAYLIGHT

Studienbericht/ Analysepläne

24. Astellas Pharma Global Development Inc. (2023). Clinical Study Report. Daylight. 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. Version 1.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2023a)
25. Astellas Pharma Global Development Inc. (2023). Statistical Analysis Plan. Daylight. 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. Version 2.0. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2023b)

26. Astellas Pharma Global Development Inc. (2022). Clinical Study Protocol. Daylight. 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. Amendment 2. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2022a)

Registereinträge

27. Astellas Pharma Global Development Inc., ClinicalTrials.gov. (2021). A Study of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Daylight). Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033886> (ClinicalTrials.gov, 2021)
28. Astellas Pharma Global Development Inc., EUCTR. (2021). 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001685-38 (EUCTR, 2021)
29. Astellas Pharma Global Development Inc., ICTRP. (2021). A study to test how effective and safe fezolinetant is in women who have moderate to severe hot flashes due to menopause and who cannot take hormone therapy. Retrieved from <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001685-38-HU> (ICTRP, 2021)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-118: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fezolinetant wird auf Grundlage einer Meta-Analyse der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT vorgenommen. Bei allen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte (RCT) und multizentrische Studien im Parallelgruppendesign. Die Studien entsprechen somit der Evidenzstufe Ib (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfo) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008). Den Goldstandard zur Bewertung der Ergebnisse klinischer Studien stellen Meta-Analysen bzw. gepoolte Analysen dar, die auf methodisch hochwertigen RCTs basieren. Meta-Analysen bilden somit die höchste Evidenzstufe Ia. Aufgrund weitgehend identischer Studiendesigns, der identischen Vergabe der Studienmedikation, in wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfpläne sowie der Homogenität der im Rahmen dieses Dokuments dargestellten Studienpopulationen ist eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studien methodisch sinnvoll.

Die in den Studien untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind im Anwendungsgebiet etabliert und wurden in den Studien standardisiert erfasst und ausgewertet. Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2.2 begründet. Auf Endpunktebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial und damit eine hohe Ergebnissicherheit vor.

Auf Studienebene liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studien bzw. der meta-analytischen Zusammenfassung auf Grundlage der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT als hoch einzustufen. Die Studien erlauben einen aussagekräftigen Nachweis (Beleg) über den Zusatznutzen von Fezolinetant. Da es sich bei VMS um einen langfristigen, jedoch zeitlich begrenzten Krankheitszustand handelt, der nicht als chronischer Zustand eingeordnet wird, werden für die Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse zu Woche zwölf mit dem höchsten Evidenzgrad herangezogen. Vollständige Ergebnisse zu Woche 24 und 52 sind unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Bei vasomotorischen Symptomen (VMS), gekennzeichnet durch Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, handelt es sich um die am häufigsten auftretenden und daher als Leitsymptome bezeichneten Beschwerden im menopausalen Übergang. Typischerweise leiden Frauen mit moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, an einer Vielzahl von Hitzewallungen und Nachtschweißepisoden pro Woche, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können und in der Folge häufig zu privaten und beruflichen Einschränkungen der Patientinnen führen. Derzeit ist die empfohlene Behandlung für moderate bis schwere VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, gemäß deutscher S3-Leitlinie und internationalen Leitlinien eine Hormonersatztherapie (HT). Allerdings kommen viele Frauen mit VMS nicht für eine HT in Frage, da sie aufgrund von Vorerkrankungen kontraindiziert oder mit relevanten Sicherheitsrisiken verbunden ist. Darüber hinaus gibt es Patientinnen, die die HT aus medizinischen Gründen abbrechen oder sich aufgrund von persönlichen Bedenken gegen eine HT entscheiden. Insbesondere für diese Patientinnen ist der therapeutische Bedarf sehr hoch, da keine Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, die zugelassen und im Rahmen der GKV erstattbar sind. Das vorrangige Therapieziel ist, eine Verringerung der Symptomlast für die Patientinnen zu erreichen. Zudem soll durch die Therapie die Beeinträchtigung der Patientinnen bei Alltagsaktivitäten inkl. der Arbeit verringert und die Lebensqualität verbessert werden. Da es derzeit keine Behandlungsoptionen für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, gibt, stellt jede Verbesserung der Symptomlast und Lebensqualität eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Fezolinetant trägt maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet bei, weil erstmalig auch Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, behandelt werden können. Tabelle 4-125 zeigt die meta-analysierten Ergebnisse der Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT auf Endpunktebene sowie das daraus resultierende Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für diese Patientinnen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse zu Woche zwölf herangezogen, da diese den höchsten Evidenzgrad der vorliegenden Analysen aufweist und es sich bei Menopause-assoziierten VMS nicht um einen chronischen Zustand handelt. Es werden nur Ergebnisse dargestellt, die für die Ableitung des Zusatznutzens relevant sind. Vollständige Ergebnisse zu Woche 12, 24 und 52 sind im Abschnitt 4.3.1.3 sowie im Anhang 4-G dargestellt. Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, liegen keine Daten vor.

Tabelle 4-125: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber der zVT auf Endpunktebene

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert		
Morbidität – Vasomotorische Beschwerden								
VMS-Häufigkeit								
<i>Reduktion um 100 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	513	86 (16,8 %)	523	36 (6,9 %)	2,36 [1,64 – 3,40]	< 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
<i>Reduktion um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	513	223 (43,5 %)	523	119 (22,8 %)	1,83 [1,52 – 2,19]	< 0,001		
<i>Reduktion um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	513	328 (63,9 %)	523	212 (40,5 %)	1,53 [1,36 – 1,73]	< 0,001		
VMS-Schwere								
<i>Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	513	217 (42,3 %)	523	124 (23,7 %)	1,74 [1,45 – 2,09]	< 0,001		
Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)								
<i>Klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	468	338 (72,2 %)	445	207 (46,5 %)	1,53 (1,36 – 1,71)	< 0,001		
Morbidität – Schlafstörungen								
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)								
<i>Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	511	252 (49,3 %)	521	198 (38,0 %)	1,28 [1,12 – 1,46]	< 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)								
<i>Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^b	287	123 (42,9 %)	296	93 (31,4 %)	1,24 [1,02 – 1,51]	0,031		
Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)								
<i>Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	511	293 (57,3 %)	520	219 (42,1 %)	1,35 [1,21 – 1,51]	< 0,001		
Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)								
<i>Klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 12</i>								
Meta-Analyse ^a	468	258 (55,1 %)	444	166 (37,4 %)	1,47 [1,27 – 1,69]	< 0,001		
Weitere Morbidität								
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)								

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

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert		
Verbesserung der Domäne Absentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	251	20 (8,0 %)	241	12 (5,0 %)	1,60 [0,80 – 3,20]	0,184 ^b	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	
Verbesserung der Domäne Präsentismus um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	249	160 (64,3 %)	239	122 (51,0 %)	1,25 [1,08– 1,46]	0,004 ^b		
Verbesserung der Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	249	157 (63,1 %)	239	115 (48,1 %)	1,31 [1,11 – 1,54]	0,001 ^b		
Verbesserung der Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^a	511	292 (57,1 %)	518	247 (47,7 %)	1,17 [1,04 – 1,31]	0,007 ^b		
Lebensqualität								
Menopausen-spezifischen Lebensqualität (MENQOL)								
Verbesserung der Gesamtscores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1033	503 (48,7 %)	1028	398 (38,7 %)	1,21 [1,10 – 1,33]	< 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Verbesserung der vasomotorischen Domäne um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zu Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1033	659 (63,8 %)	1028	483 (47,0 %)	1,35 [1,25 – 1,45]	< 0,001		
Verträglichkeit								
Unerwünschte Ereignisse (AE)								
AE bis Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1038	446 (43,0 %)	1038	459 (44,2 %)	0,98 [0,89 – 1,07]	0,610	Zusatznutzen nicht belegt	
Schwerwiegende AE bis Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1038	18 (1,7 %)	1038	8 (0,8 %)	2,11 [0,93 – 4,78]	0,074		
Schwere AE bis Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1038	12 (1,2 %)	1038	17 (1,6 %)	0,73 [0,35 – 1,53]	0,403		
Nicht schwere AE bis Woche 12								
Meta-Analyse ^c	1038	443 (42,7 %)	1038	454 (43,7 %)	0,98 [0,89 – 1,08]	0,669		
AE, das zum Abbruch der Behandlung führte bis Woche 12								

Studie	Fezolinetant		Placebo		Behandlungseffekt		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	
Meta-Analyse ^c	1038	27 (2,6 %)	1038	38 (3,7 %)	0,71 [0,43 – 1,19]	0,194	

a: Meta-Analyse basierend auf den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT
b: Meta-Analyse basierend auf den Studien SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2
c: Meta-Analyse basierend auf den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT
Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.
Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); KI: Konfidenzintervall; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl der Patientinnen im ITT Analysis Set bzw. der SAF-Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PGI-C SD: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Related Impairment – Short Form 8a; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set, VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

4.4.2.1 Morbidität – Vasomotorische Beschwerden

VMS mit Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sind die Leitsymptome in der Menopause und können die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Durch die Erfassung von Häufigkeit und Schwere von VMS wird die spezifische Symptomlast der betroffenen Frauen abgefragt, sodass diesem Endpunkt eine zentrale Bedeutung im Anwendungsgebiet zukommt. Die Relevanz im Anwendungsgebiet wird sowohl von der EMA als auch dem G-BA bestätigt (European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020).

In den vorliegenden Studien wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die an moderaten bis schweren VMS litten. Diese Patientinnen können Alltagsaktivitäten nur mit deutlichen Einschränkungen fortsetzen (moderat) oder müssen diese aufgrund der Symptomatik gar einstellen (schwer). Aufgrund der erheblichen Beeinflussung der Lebensqualität und damit einhergehenden privaten und beruflichen Einschränkungen durch moderate und schwere VMS werden diese als schwerwiegende Symptome eingeordnet. Entsprechend werden bei der Ableitung des Zusatznutzens dieser Endpunktkategorie die Zielgrößenkriterien für schwerwiegende Symptome herangezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022).

VMS-Häufigkeit

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 86/ 513 Patientinnen (16,8 %) im Fezolinetant-Arm eine Reduktion der VMS-Häufigkeit um 100 % auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine vollständige Reduktion der VMS-Häufigkeit bei 36/ 523 Patientinnen (6,9 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 2,36 [95 %-KI: 1,64 – 3,40], p-Wert: < 0,001) vor. Der Anteil an Patientinnen, die einen vollständigen Rückgang moderater bis schwerer VMS erreichten, war

unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo auf mehr als das Doppelte erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts. Auch bei Analysen der Reduktion der VMS-Häufigkeit um mindestens 75 % und mindestens 50 % zeigte sich ein signifikanter und dauerhafter Effekt zum Vorteil von Fezolinetant im Vergleich zu Placebo.

VMS-Schwere

Eine klinisch relevante Reduktion der VMS-Schwere trat in der Meta-Analyse nach zwölf Wochen bei 217/ 513 Patientinnen (42,3 %) im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Reduktion der VMS-Schwere bei 124/ 523 Patientinnen (23,7 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,74 [95 %-KI: 1,45 – 2,09], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Reduktion der VMS-Schwere zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um mehr als 70 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 338/ 468 Patientinnen (72,2 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C VMS-Werts auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C VMS-Werts bei 207/ 445 Patientinnen (46,5 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,53 [95 %-KI: 1,36 – 1,71], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C VMS-Werts zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um mehr als 50 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Zusammenfassung der Morbidität – Vasomotorische Symptome

Insgesamt zeigt sich bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, eine erhebliche Verbesserung bis hin zum vollständigen Rückgang moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome. Für die Kategorie Morbidität – Vasomotorische Symptome ergibt sich aus den Ergebnissen folglich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

4.4.2.2 Morbidität – Schlafstörungen

In der Zeit der Menopause und darüber hinaus leidet ein beträchtlicher Anteil von Frauen unter Schlafproblemen und Schlafstörungen. Diese sind in hohem Maße patientenrelevant, da eine mangelhafte Schlafdauer oder -qualität sich in erheblichem Maß auf den Gesundheitszustand und das Befinden der Patientinnen auswirkt. Die Patientenrelevanz von Schlafstörungen wurde vom G-BA im Anwendungsgebiet bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020).

Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 252/ 511 Patientinnen (49,3 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SD SF 8b-Werts auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SD SF 8b-Werts bei 198/ 521 Patientinnen (38,0 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,28 [95 %-KI: 1,12 – 1,46], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SD SF 8b-Werts zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um 28 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)

Eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SRI SF 8a-Werts trat in der Meta-Analyse nach zwölf Wochen bei 123/ 287 Patientinnen (42,9 %) im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SRI SF 8a-Werts bei 93/ 296 Patientinnen (31,4 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,24 [95 %-KI: 1,02 – 1,51], p-Wert: 0,031) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des PROMIS SRI SF 8a-Werts zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um 24 % erhöht.

Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbances (PGI-S SD)

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 293/ 511 Patientinnen (57,3 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-S SD-Werts auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-S SD-Werts bei 219/ 520 Patientinnen (42,1 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,35 [95 %-KI: 1,21 – 1,51], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-S SD-Werts zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um 35 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbances (PGI-C SD)

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 258/ 468 Patientinnen (55,1 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C SD-Werts auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C SD-Werts bei 166/ 444 Patientinnen (37,4 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,47 [95 %-KI: 1,27 – 1,69], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des PGI-C SD-Werts zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um 47 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 (mit Daten aus SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT) bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Zusammenfassung der Morbidität – Schlafstörungen

Insgesamt zeigt sich bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, eine bedeutsame Vermeidung bzw. Verbesserung von Schlafproblemen und Schlafstörungen. Für die Kategorie Morbidität - Schlafstörungen ergibt sich aus den Ergebnissen folglich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

4.4.2.3 Weitere Morbidität

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)

In der Lage zu sein, Alltagsaktivitäten inkl. Erwerbstätigkeit und Freizeitaktivität selbstbestimmt nachzugehen, hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen. Daher sind Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivität von großer Relevanz. Die Aufrechterhaltung einer möglichst normalen Arbeitsproduktivität trotz VMS kann einen maßgeblichen Einfluss auf die eigene Selbstwahrnehmung als wertvoller Teil der Gesellschaft haben. Alltagsaktivitäten können in erheblichem Maß von moderaten und schweren VMS beeinträchtigt werden (Todorova et al., 2023). Aus gesellschaftlicher Sicht verursachen VMS (insbesondere schwere VMS) hohe indirekte Kosten, da bis zu einem Viertel der Arbeitszeit durch diese Symptome beeinträchtigt wird (DiBonaventura et al., 2013).

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 160/ 249 Patientinnen (64,3 %) im Fezolinetant-Arm und bei 122/ 239 Patientinnen (51,0 %) im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des Werts der WPAI-Domäne Präsentismus auf. In der WPAI-Domäne Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität trat bei 157/ 249 Patientinnen (63,1 %) im Fezolinetant-Arm und 115/ 239 Patientinnen (48,1 %) im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des Werts der Domäne auf. Weiterhin trat in der WPAI- Domäne Aktivitätsbeeinträchtigung bei 292/ 511 Patientinnen (57,1 %) im Fezolinetant-Arm und bei 247/ 518 Patientinnen (47,7 %) im Placebo-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des Werts der Domäne auf. In den drei WPAI-Domänen Präsentismus, Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität und Aktivitätsbeeinträchtigung lagen zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Fezolinetant vor (Präsentismus: RR: 1,25 [95 %-KI: 1,08 – 1,46], p-Wert: 0,004; Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität: RR: 1,31 [95 %-KI: 1,11 – 1,54], p-Wert: 0,001; Aktivitätsbeeinträchtigung: RR: 1,17 [95 %-KI: 1,04 – 1,31], p-Wert: 0,007). Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des WPAI-Werts in den Domänen Präsentismus, Gesamtverlust an Arbeitsproduktivität oder Aktivitätsbeeinträchtigung zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant somit im Vergleich zu Placebo um 17 - 31 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 aus der DAYLIGHT-Studie bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Zusammenfassung der weiteren Morbidität

Insgesamt zeigt sich bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, eine relevante Vermeidung von Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität und Aktivität. Für die Kategorie weitere Morbidität ergibt sich aus den Ergebnissen folglich eine nachhaltige und bisher nicht

erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und daher ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

Zusammenfassung der Morbidität

Zusammenfassend ergibt sich für die Domäne Morbidität ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

4.4.2.4 Lebensqualität

Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)

Der MENQOL ist ein krankheitsspezifisches Instrument, das speziell für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit menopausalen Beschwerden entwickelt und validiert wurde. Somit werden spezifische Beeinträchtigungen durch die vorliegende Erkrankung über den Zeitverlauf erfasst, was für die Patientinnen direkte Relevanz hat. Auch der G-BA bestätigte die Patientenrelevanz der spezifischen Lebensqualität im Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020).

In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen trat bei 503/ 1033 Patientinnen (48,7 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des MENQOL Gesamtscores auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des MENQOL Gesamtscores bei 398/ 1027 Patientinnen (38,7 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,21 [95 %-KI: 1,10 – 1,33], p-Wert: < 0,001) vor. Weiterhin trat in der Meta-Analyse nach zwölf Wochen bei 659/ 1033 Patientinnen (63,8 %) im Fezolinetant-Arm eine klinisch relevante Verbesserung der vasomotorischen Domäne des MENQOL auf. Im Placebo-Arm zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung der vasomotorischen Domäne bei 483/ 1028 Patientinnen (47,0 %). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant (RR: 1,35 [95 %-KI: 1,25 – 1,45], p-Wert: < 0,001) vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des MENQOL Gesamtscores zu erreichen, ist für Patientinnen unter Behandlung mit Fezolinetant im Vergleich zu Placebo somit um mehr als 20 % beziehungsweise für die vasomotorische Domäne des MENQOL um 35 % erhöht. Die Daten zu Woche 24 (Daten aus SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT) und Woche 52 (Daten aus SKYLIGHT-4) bestätigen die Nachhaltigkeit des Effekts.

Zusammenfassung der Lebensqualität

Insgesamt zeigt sich bei den Patientinnen, die mit Fezolinetant behandelt wurden, eine bedeutsame Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität. Für die Kategorie Lebensqualität ergibt sich aus den Ergebnissen folglich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Fezolinetant gegenüber der zVT.

4.4.2.5 Verträglichkeit

Die Bedeutung Unerwünschter Ereignisse (engl. Adverse Event, AE) ist abhängig von ihrem Schweregrad und der Häufigkeit ihrer Symptome. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Erfassung von AE als patientenrelevant zu betrachten, da diese einen spürbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientinnen nehmen.

Unerwünschte Ereignisse (AE)

Bei der Betrachtung aller Gesamtraten an Unerwünschten Ereignissen zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen somit vergleichbare Sicherheitsprofile von Fezolinetant und Placebo vor.

In der Meta-Analyse traten bis Woche zwölf bei 446/ 1038 Patientinnen (43,0 %) AE im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden AE bei 459/ 1038 Patientinnen (44,2 %) dokumentiert. Weiterhin wurden schwerwiegende AE bei 18/ 1038 Patientinnen (1,7 %) im Fezolinetant-Arm und bei 8/ 1038 Patientinnen (0,8 %) im Placebo-Arm dokumentiert. Schwere AE traten in der Meta-Analyse bis Woche zwölf bei 12/ 1038 Patientinnen (1,2 %) im Fezolinetant-Arm auf. Im Placebo-Arm wurden schwere AE bei 17/ 1038 Patientinnen (1,6 %) dokumentiert. Nicht schwere AE traten im Fezolinetant-Arm bei 443/ 1038 Patientinnen (42,7 %) und im Placebo-Arm bei 454/ 1038 Patientinnen (43,7 %) auf. Darüber hinaus traten in der Meta-Analyse bis Woche zwölf bei 27/ 1038 Patientinnen (2,6 %) im Fezolinetant-Arm und bei 38/ 1038 Patientinnen (3,7 %) im Placebo-Arm AE auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

AE nach Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugten Begriffen (engl. Preferred Term, PT) wiesen nur in wenigen Fällen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fezolinetant und Placebo auf. In der Meta-Analyse nach zwölf Wochen traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Psychiatrische Erkrankungen dabei häufiger im Fezolinetant-Arm als im Placebo-Arm auf. COVID-19 Infektionen zeigten sich hingegen häufiger im Placebo-Arm. Insgesamt liegen damit vergleichbare Sicherheitsprofile zwischen Fezolinetant und Placebo vor.

Zusammenfassung der Verträglichkeit

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten an Unerwünschten Ereignissen (einschließlich schwerwiegender, schwerer, nicht schwerer AE sowie AE, die zum Therapieabbruch führten) zwischen Fezolinetant und Placebo. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Fezolinetant auf Placebo-Niveau, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine sichere und wirksame Therapie zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, da die verfügbaren Behandlungsoptionen stark eingeschränkt sind. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nur die Behandlung mittels HT zugelassen und GKV-erstattbar. Da jedoch ca. 80 % der Patientinnen aufgrund einer Kontraindikation, bestehender medizinischer Risiken oder persönlicher Gründe nicht für eine HT in Frage kommen, bleibt

derzeit der Großteil der Patientinnen mit VMS unbehandelt. Fezolinetant ist der erste NK3R-Antagonist mit der Ziel-Indikation moderater bis schwerer VMS, die mit der Menopause assoziiert sind. Durch den neuartigen Wirkmechanismus ist es mit Fezolinetant erstmalig möglich, Patientinnen mit VMS zu behandeln, ohne auf eine HT zurückgreifen zu müssen, und sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere vasomotorischer Symptome deutlich zu verringern. Dies eröffnet Therapiemöglichkeiten für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen und stellt eine nicht-hormonelle Alternative für Patientinnen dar, die für eine HT in Frage kommen. Daher kann mit Fezolinetant die derzeit bestehende therapeutische Lücke mit einer sicheren, wirksamen und nicht hormonellen Behandlung im Anwendungsgebiet geschlossen werden. Dies wurde bereits in Empfehlungen internationaler Leitlinien zu nicht-hormonellen Therapien von VMS aus dem Jahr 2023 berücksichtigt (The North American Menopause Society, 2023).

Zusammengefasst konnte basierend auf der umfassenden Evidenz aus den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT gezeigt werden, dass Fezolinetant bei Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, gegenüber der zVT folgende statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bietet:

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben	Zusatznutzen nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. (2023a). Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier: The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) for Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated with Menopause.
2. Astellas Pharma Europe B.V. (2023b). Fachinformation, VEOZA™ Fezolinetant, Stand: Dezember 2023.
3. Astellas Pharma Global Development Inc. (2020a). Clinical Study Protocol. Skylight-1. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 3.0.
4. Astellas Pharma Global Development Inc. (2020b). Clinical Study Protocol. Skylight-2. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 3.0.
5. Astellas Pharma Global Development Inc. (2020c). Statistical Analysis Plan (12-Week). Skylight-1. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause (for the 12-week Double-Blind Treatment Period). Version 2.0.
6. Astellas Pharma Global Development Inc. (2020d). Statistical Analysis Plan (12-Week). Skylight-2. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause (for the 12-week Double-Blind Treatment Period). Version 3.0.
7. Astellas Pharma Global Development Inc. (2021a). Clinical Study Protocol. Skylight-4. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 3.2.
8. Astellas Pharma Global Development Inc. (2021b). Statistical Analysis Plan (52-Week). Skylight-1. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor

Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause (analysis for fezolinetant exposure up to 52 week). Version 2.0.

9. Astellas Pharma Global Development Inc. (2021c). Statistical Analysis Plan (52-Week). Skylight-2. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause (analysis for fezolinetant exposure up to 52 week). Version 2.0.
10. Astellas Pharma Global Development Inc. (2021d). Statistical Analysis Plan. Skylight-4. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 2.0. .
11. Astellas Pharma Global Development Inc. (2022a). Clinical Study Protocol. Daylight. 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. Amendment 2.
12. Astellas Pharma Global Development Inc. (2022b). Clinical Study Report. Skylight-1. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 1.0.
13. Astellas Pharma Global Development Inc. (2022c). Clinical Study Report. Skylight-2. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 1.0.
14. Astellas Pharma Global Development Inc. (2022d). Clinical Study Report. Skylight-4. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. Version 1.0.
15. Astellas Pharma Global Development Inc. (2023a). Clinical Study Report. Daylight. 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. Version 1.0.
16. Astellas Pharma Global Development Inc. (2023b). Statistical Analysis Plan. Daylight. 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. Version 2.0. .

17. Avis, N. E., Brockwell, S., Randolph, J. F., Jr., Shen, S., Cain, V. S., Ory, M., & Greendale, G. A. (2009). Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*, *16*(3), 442-452. doi:10.1097/gme.0b013e3181948dd0
18. Avis, N. E., Colvin, A., Bromberger, J. T., Hess, R., Matthews, K. A., Ory, M., & Schocken, M. (2009). Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*, *16*(5), 860-869. doi:10.1097/gme.0b013e3181a3cdaf
19. Avis, N. E., Crawford, S. L., & Green, R. (2018). Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. *Obstet Gynecol Clin North Am*, *45*(4), 629-640. doi:10.1016/j.ogc.2018.07.005
20. Avis, N. E., Crawford, S. L., Greendale, G., Bromberger, J. T., Everson-Rose, S. A., Gold, E. B., Hess, R., Joffe, H., Kravitz, H. M., Tepper, P. G., Thurston, R. C., & Study of Women's Health Across the, N. (2015). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*, *175*(4), 531-539. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8063
21. Avis, N. E., Levine, B. J., & Coeytaux, R. (2022). Results of a pilot study of a cooling mattress pad to reduce vasomotor symptoms and improve sleep. *Menopause*, *29*(8), 973-978. doi:10.1097/gme.0000000000002010
22. Baker, F. C., de Zambotti, M., Colrain, I. M., & Bei, B. (2018). Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*, *10*, 73-95. doi:10.2147/nss.S125807
23. Bundesministerium der Justiz. (2010). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).
24. Bushmakina, A. G., Abraham, L., Pinkerton, J. V., Cappelleri, J. C., & Mirkin, S. (2014). Evaluation of the measurement model and clinically important differences for menopause-specific quality of life associated with bazedoxifene/conjugated estrogens. *Menopause*, *21*(8), 815-822. doi:10.1097/gme.0000000000000176
25. Buysse, D. J., Yu, L., Moul, D. E., Germain, A., Stover, A., Dodds, N. E., Johnston, K. L., Shablesky-Cade, M. A., & Pilkonis, P. A. (2010). Development and validation of patient-reported outcome measures for sleep disturbance and sleep-related impairments. *Sleep*, *33*(6), 781-792. doi:10.1093/sleep/33.6.781
26. Cain, V. S., Johannes, C. B., Avis, N. E., Mohr, B., Schocken, M., Skurnick, J., & Ory, M. (2003). Sexual functioning and practices in a multi-ethnic study of midlife women: Baseline results from swan. *The Journal of Sex Research*, *40*(3), 266-276. doi:10.1080/00224490309552191
27. Chung, H. F., Pandeya, N., Dobson, A. J., Kuh, D., Brunner, E. J., Crawford, S. L., Avis, N. E., Gold, E. B., Mitchell, E. S., Woods, N. F., Bromberger, J. T., Thurston, R. C.,

- Joffe, H., Yoshizawa, T., Anderson, D., & Mishra, G. D. (2018). The role of sleep difficulties in the vasomotor menopausal symptoms and depressed mood relationships: an international pooled analysis of eight studies in the InterLACE consortium. *Psychol Med*, 48(15), 2550-2561. doi:10.1017/S0033291718000168
28. ClinicalTrials.gov. (2019a). A Study to Find Out How Safe Long-term Treatment With Fezolinetant is in Women With Hot Flashes Going Through Menopause (Skylight 4). Retrieved 09.01.2024 from <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04003389>
29. ClinicalTrials.gov. (2019b). A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause - 2 (Skylight 2). Retrieved 09.01.2024 from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003142>
30. ClinicalTrials.gov. (2019c). A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Skylight 1). Retrieved 09.01.2024 from <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04003155>
31. ClinicalTrials.gov. (2021). A Study of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Daylight). Retrieved 09.01.2024 from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033886>
32. Coborn, J., de Wit, A., Crawford, S., Nathan, M., Rahman, S., Finkelstein, L., Wiley, A., & Joffe, H. (2022). Disruption of Sleep Continuity During the Perimenopause: Associations with Female Reproductive Hormone Profiles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(10), e4144-e4153. doi:10.1210/clinem/dgac447
33. Constantine, G. D., Re Vicki, D. A., Kagan, R., Simon, J. A., Graham, S., Bernick, B., & Mirkin, S. (2019). Evaluation of clinical meaningfulness of estrogen plus progesterone oral capsule (TX-001HR) on moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*, 26(5), 513-519. doi:10.1097/gme.0000000000001261
34. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. (2020). Leitlinienprogramm: Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen.
35. Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. (2019). Was ist die Menopause? Retrieved 28.08.2023 from <https://www.menopause-gesellschaft.de/themen/menopause/#:~:text=Frauen%20erleben%20die%20Menopause%20durchschnittlich%20im%20Alter%20von,eine%20von%20tausend%20Frauen%20sogar%20unter%2030%20Jahren>.
36. DiBonaventura, M. D., Chandran, A., Hsu, M. A., & Bushmakin, A. (2013). Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Int J Womens Health*, 5, 261-269. doi:10.2147/IJWH.S39027
37. Dolye, C., Adams, L., McAndrew, A., Burlein-Hall, S., DasGupta, T., Blake, J., & Fitch, M. (2018). Validation of the MENQOL for use with women who have been treated for gynecologic or breast cancer. *Can Oncol Nurs J*, 28(3), 228-233.

38. English, M., Stoykova, B., Slota, C., Doward, L., Siddiqui, E., Crawford, R., & DiBenedetti, D. (2021). Qualitative study: burden of menopause-associated vasomotor symptoms (VMS) and validation of PROMIS Sleep Disturbance and Sleep-Related Impairment measures for assessment of VMS impact on sleep. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 5(1), 37. doi:10.1186/s41687-021-00289-y
39. EUCTR. (2019a). A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non- Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. In.
40. EUCTR. (2019b). A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. In.
41. EUCTR. (2019c). A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. In.
42. EUCTR. (2021). 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. In.
43. European Medicines Agency. (2023). EPAR - Produktinformation: VEOZA™ Fezolinetant, Stand: 20.12.2023. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/veoza-epar-product-information_de.pdf
44. European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use. (2005). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women. In.
45. EuroQol Research Foundation. (2019). EQ-5D-5L User Guide.
46. Feng, Y. S., Kohlmann, T., Janssen, M. F., & Buchholz, I. (2021). Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Qual Life Res*, 30(3), 647-673. doi:10.1007/s11136-020-02688-y
47. Freeman, E. W., Sammel, M. D., & Sanders, R. J. (2014). Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*, 21(9), 924-932. doi:10.1097/GME.0000000000000196
48. Gallicchio, L., Miller, S. R., Kiefer, J., Greene, T., Zacur, H. A., & Flaws, J. A. (2015). Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study. *Menopause*, 22(10), 1098-1107. doi:10.1097/GME.0000000000000434

49. Gelfand, M. M., Moreau, M., Ayotte, N. J., Hilditch, J. R., Wong, B. A., & Lau, C. Y. (2003). Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Menopause*, *10*(1), 29-36. doi:10.1097/00042192-200310010-00006
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2008). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2015). Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Nintedanib von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Nintedanib.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2017). 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 – Opicapon.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2019). Niederschrift zum Beratungsantrag gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-175.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2020). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B090.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2022a). Tragende Gründe zum 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), Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypereosinophiles Syndrom).
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2022b). Tragende Gründe zum 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); Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre).
57. Gibson, C. J., Shiozawa, A., Epstein, A. J., Han, W., & Mancuso, S. (2023). Association between vasomotor symptom frequency and weight gain in the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*, *30*(7), 709-716. doi:10.1097/gme.0000000000002198
58. Gold, E. B., Colvin, A., Avis, N., Bromberger, J., Greendale, G. A., Powell, L., Sternfeld, B., & Matthews, K. (2006). Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*, *96*(7), 1226-1235. doi:10.2105/AJPH.2005.066936

59. Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., Bonnel, G., & Badia, X. (2011). Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*, 20(10), 1727-1736. doi:10.1007/s11136-011-9903-x
60. Hilditch, J. R. (2003). Modified MENQOL. *Menopause*, 10(4), 373. doi:10.1097/01.Gme.0000079504.41032.60
61. Hilditch, J. R., Lewis, J., Peter, A., van Maris, B., Ross, A., Franssen, E., Guyatt, G. H., Norton, P. G., & Dunn, E. (1996). A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas*, 24(3), 161-175. doi:10.1016/s0378-5122(96)82006-8
62. Hurst, H., & Bolton, J. (2004). Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther*, 27(1), 26-35. doi:10.1016/j.jmpt.2003.11.003
63. ICTRP. (2019a). Trial to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Hot Flashes Associated with Menopause (Skylight-1). Retrieved 18.12.2023 from <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003528-35-ES>
64. ICTRP. (2019b). Trial to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Hot Flashes Associated with Menopause (Skylight-2). Retrieved 18.12.2023 from <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003529-27-HU>
65. ICTRP. (2019c). Trial to Assess the Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Hot Flashes Associated with Menopause (Skylight-4). Retrieved from <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000275-16-ES>
66. ICTRP. (2021). A study to test how effective and safe fezolinetant is in women who have moderate to severe hot flashes due to menopause and who cannot take hormone therapy (Daylight). Retrieved 18.12.2023 from <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001685-38-HU>
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2022). Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 7.0 vom 06.12.2022.
68. Institute of Medicine Committee on Sleep, M., & Research. (2006). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In H. R. Colten & B. M. Altevogt (Eds.), *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2006, National Academy of Sciences.
69. Johnson, K. A., 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. (2023). Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*, 108(8), 1981-1997. doi:10.1210/clinem/dgad058

70. Khan, S. J., Kapoor, E., Faubion, S. S., & Kling, J. M. (2023). Vasomotor Symptoms During Menopause: A Practical Guide on Current Treatments and Future Perspectives. *Int J Womens Health*, *15*, 273-287. doi:10.2147/ijwh.S365808
71. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., & Löwe, B. (2009). An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics*, *50*(6), 613-621. doi:10.1176/appi.psy.50.6.613
72. Kulasingam, S., Moineddin, R., Lewis, J. E., & Tierney, M. C. (2008). The validity of the Menopause Specific Quality of Life Questionnaire in older women. *Maturitas*, *60*(3-4), 239-243. doi:10.1016/j.maturitas.2008.07.002
73. Lederman, S., Ottery, F. D., Cano, A., Santoro, N., Shapiro, M., Stute, P., Thurston, R. C., English, M., Franklin, C., Lee, M., & Neal-Perry, G. (2023). Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *The Lancet*, *401*(10382), 1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5
74. Lewis, J. E., Hilditch, J. R., & Wong, C. J. (2005). Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. *Maturitas*, *50*(3), 209-221. doi:10.1016/j.maturitas.2004.06.015
75. Löwe, B., Unützer, J., Callahan, C. M., Perkins, A. J., & Kroenke, K. (2004). Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care*, *42*(12), 1194-1201. doi:10.1097/00005650-200412000-00006
76. Meston, C. M. (2003). Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther*, *29*(1), 39-46. doi:10.1080/713847100
77. Naumova, I., & Castelo-Branco, C. (2018). Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health*, *10*, 387-395. doi:10.2147/ijwh.S158913
78. Neal-Perry, G., Cano, A., Lederman, S., Nappi, R. E., Santoro, N., Wolfman, W., English, M., Franklin, C., Valluri, U., & Ottery, F. D. (2023). Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, *141*(4), 737-747. doi:10.1097/aog.00000000000005114
79. Rabin, R., & Charro, F. d. (2001). EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*, *33*(5), 337-343. doi:10.3109/07853890109002087
80. Radtke, J. V., Terhorst, L., & Cohen, S. M. (2011). The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire: psychometric evaluation among breast cancer survivors. *Menopause*, *18*(3), 289-295. doi:10.1097/gme.0b013e3181ef975a
81. Rapkin, A. J., Mikacich, J. A., Moatakef-Imani, B., & Rasgon, N. (2002). The clinical nature and formal diagnosis of premenstrual, postpartum, and perimenopausal affective disorders. *Curr Psychiatry Rep*, *4*(6), 419-428. doi:10.1007/s11920-002-0069-7

82. Reilly Associates. (2019a). WPAI General Information. Retrieved 02.08.2023 from http://www.reillyassociates.net/WPAI_General.html
83. Reilly Associates. (2019b). WPAI Translations, WPAI:Menopause (Menopausal Symptoms, Version 2.0). Retrieved 23.02.2023 from http://www.reillyassociates.net/WPAI_Translations-6.html
84. Reilly, M. C., Zbrozek, A. S., & Dukes, E. M. (1993). The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*, 4(5), 353-365. doi:10.2165/00019053-199304050-00006
85. Robert Koch Institut. (2010). Allgemeiner Gesundheitszustand: Chronisches Kranksein.
86. Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S., Meston, C., Shabsigh, R., Ferguson, D., & D'Agostino, R., Jr. (2000). The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*, 26(2), 191-208. doi:10.1080/009262300278597
87. Sauer, T., Tottenham, L. S., Ethier, A., & Gordon, J. L. (2020). Perimenopausal vasomotor symptoms and the cortisol awakening response. *Menopause*, 27(11), 1322-1327. doi:10.1097/gme.0000000000001588
88. Schultz, N. M., Morga, A., Siddiqui, E., & Rhoten, S. E. (2023). Psychometric evaluation of the PROMIS SD-SF-8b instrument in individuals experiencing vasomotor symptoms due to menopause. *Health and Quality of Life Outcomes*, 21(1), 126. doi:10.1186/s12955-023-02206-x
89. Snyder, E. S., Tao, P., Svetnik, V., Lines, C., & Herring, W. J. (2021). Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. *J Sleep Res*, 30(1), e13141. doi:10.1111/jsr.13141
90. Statistisches Bundesamt. (2023). Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen.
91. The North American Menopause Society. (2023). The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 30, 573-590. doi:10.1097/GME.0000000000002200
92. The World Health Organisation. (2006). Constitution of the World Health Organization.
93. Thurston, R. C., Bromberger, J. T., Joffe, H., Avis, N. E., Hess, R., Crandall, C. J., Chang, Y., Green, R., & Matthews, K. A. (2008). Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause*, 15(5), 841-847. doi:10.1097/gme.0b013e318168f09b
94. Todorova, L., Bonassi, R., Guerrero Carreño, F. J., Hirschberg, A. L., Yuksel, N., Rea, C., Scrine, L., & Kim, J. S. (2023). Prevalence and impact of vasomotor symptoms due to menopause among women in Brazil, Canada, Mexico, and Nordic Europe: a cross-sectional survey. *Menopause*. doi:10.1097/gme.0000000000002265

95. Viktrup, L., Hayes, R. P., Wang, P., & Shen, W. (2012). Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol*, *12*, 30. doi:10.1186/1471-2490-12-30
96. Wiegel, M., Meston, C., & Rosen, R. (2005). The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther*, *31*(1), 1-20. doi:10.1080/00926230590475206
97. Williams, R. E., Kalilani, L., DiBenedetti, D. B., Zhou, X., Fehnel, S. E., & Clark, R. V. (2007). Healthcare seeking and treatment for menopausal symptoms in the United States. *Maturitas*, *58*(4), 348-358. doi:10.1016/j.maturitas.2007.09.006
98. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., & Haynes, R. B. (2006). Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, *94*(4), 451-455.
99. Worsley, R., Bell, R. J., Gartoulla, P., & Davis, S. R. (2017). Prevalence and Predictors of Low Sexual Desire, Sexually Related Personal Distress, and Hypoactive Sexual Desire Dysfunction in a Community-Based Sample of Midlife Women. *J Sex Med*, *14*(5), 675-686. doi:10.1016/j.jsxm.2017.03.254
100. Xiao, H., Jiang, X., Chen, C., Montero, A. J., & Diaby, V. (2018). Longitudinal Effects of Adjuvant Endocrine Therapy on the Quality of Life of Post-menopausal Women with Non-metastatic ER+ Breast Cancer: A Systematic Review. *Pharmacoecon Open*, *2*(4), 359-369. doi:10.1007/s41669-018-0070-7
101. Yu, L., Buysse, D. J., Germain, A., Moul, D. E., Stover, A., Dodds, N. E., Johnston, K. L., & Pilkonis, P. A. (2011). Development of short forms from the PROMIS™ sleep disturbance and Sleep-Related Impairment item banks. *Behav Sleep Med*, *10*(1), 6-24. doi:10.1080/15402002.2012.636266

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	01.12.2023	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Fezolinetant):ti,ab,kw	39
2	(Veozza):ti,ab,kw	0
3	("ESN 364" or "ESN-364" or "ESN364"):ti,ab,kw	16
4	("a 2693" or "a-2693" or "a2693"):ti,ab,kw	3
5	("as 3472693 00" or "as 3472693-00" or "as 347269300" or "as3472693 00" or "as3472693-00" or "as347269300"):ti,ab,kw	0
6	("(4 fluorophenyl)[8 methyl 3 (3 methyl 1,2,4 thiazol 5 yl) 5,6 dihydro[1,2,4]triazolo[4,3 a]pyrazin 7(8h) yl]methanone"):ti,ab,kw	0
7	("[5,6 dihydro 8 methyl 3 (3 methyl 1,2,4 thiazol 5 yl) 1,2,4 triazolo[4,3 a]pyrazin 7(8h) yl](4 fluorophenyl) methanone"):ti,ab,kw	0
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	48
9	(VMS):ti,ab,kw	345
10	(*menopaus* NEAR/3 (symptom* or disorder*)):ti,ab,kw	3218
11	(vasomotor* NEAR/3 (symptom* or disorder*)):ti,ab,kw	1280
12	((hot NEXT flash* or (hot NEXT flush* or (night NEXT sweat*)) NEAR/3 (symptom* or disorder*))	624
13	#9 or #10 or #11 or #12	4110
14	#8 and #13	37

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest/ Dialog	
Datum der Suche	01.12.2023	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/ Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al., 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	all(Fezolinetant)	35
2	all(Veozza)	0
3	all("ESN 364" or "ESN-364" or "ESN364")	3
4	all("a 2693" or "a-2693" or "a2693")	3

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

5	all("as 3472693 00" or "as 3472693-00" or "as 347269300" or "as3472693 00" or "as3472693-00" or "as347269300")	0
6	all("(4 fluorophenyl)[8 methyl 3 (3 methyl 1,2,4 thiazol 5 yl) 5,6 dihydro[1,2,4]triazolo[4,3 a]pyrazin 7(8h) yl]methanone")	0
7	all("[5,6 dihydro 8 methyl 3 (3 methyl 1,2,4 thiazol 5 yl) 1,2,4 triazol[4,3 a]pyrazin 7(8h) yl](4 fluorophenyl) methanone")	0
8	#7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	39
9	all(VMS)	2519
10	all(*menopaus* NEAR/3 (symptom* or disorder*))	10255
11	all(vasomotor* NEAR/3 (symptom* or disorder*))	3180
12	all(("hot flash*" or "hot flush*" or "night sweat*") NEAR/3 (symptom* or disorder*))	1462
13	#12 OR #11 OR #10 OR #9	14511
14	#13 AND #8	23
15	dtype("randomized controlled trial")	608490
16	ti,ab,mesh(randomized)	870653
17	ti,ab,mesh(placebo*)	265213
18	#17 OR #16 OR #15	1164634
19	#18 AND #14	9
20	#19 AND la(English OR German)	9
	Duplicates are removed from the search and from the result count.	9

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest/ Dialog	
Datum der Suche	01.12.2023	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/ Deutsch	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al., 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EMB.EXACT.EXPLODE("fezolinetant")	84
2	all(Fezolinetant)	85
3	all(Veoza)	0
4	all("ESN 364" or "ESN-364" or "ESN364")	15
5	all("a 2693" or "a-2693" or "a2693")	14
6	all("as 3472693 00" or "as 3472693-00" or "as 347269300" or "as3472693 00" or "as3472693-00" or "as347269300")	0
7	all("(4 fluorophenyl)[8 methyl 3 (3 methyl 1,2,4 thiazol 5 yl) 5,6 dihydro[1,2,4]triazolo[4,3 a]pyrazin 7(8h) yl]methanone")	1

8	all("[5,6 dihydro 8 methyl 3 (3 methyl 1,2,4 thiazol 5 yl) 1,2,4 triazol[4,3 a]pyrazin 7(8h) yl](4 fluorophenyl) methanone")	0
9	#8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	103
10	EMB.EXACT.EXPLODE("vasomotor disorder")	3400
11	EMB.EXACT.EXPLODE("menopausal syndrome")	10622
12	all(VMS)	4744
13	all(*menopaus* NEAR/3 (symptom* or disorder*))	16417
14	all(vasomotor* NEAR/3 (symptom* or disorder*))	7091
15	all(("hot flash*" or "hot flush*" or "night sweat*") NEAR/3 (symptom* or disorder*))	3239
16	#15 or #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10	6437751
17	#16 AND #9	71
18	ti,ab(random*)	2012339
19	ti,ab,emb(placebo*)	543301
20	ti,ab("double-blind*")	252485
21	#20 OR #19 OR #18	2307831
22	#21 AND #17	38
23	#22 AND la(English OR German)	38
	Duplicates are removed from the search and from the result count.	30

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.12.2023
Suchstrategie	[other terms] Fezolinetant OR Veoza OR (ESN 364) OR ESN-364 OR ESN364 OR (a 2693) OR a-2693 OR a2693 OR (as 3472693 00) OR (as 3472693-00) OR (as 347269300) OR (as3472693 00) OR as3472693-00 OR as347269300
Treffer	16

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	18.12.2023
Suchstrategie	Fezolinetant OR Veoza OR (ESN 364) OR ESN-364 OR ESN364 OR (a 2693) OR a-2693 OR a2693 OR (as 3472693 00) OR (as 3472693-00) OR (as 347269300) OR (as3472693 00) OR as3472693-00 OR as347269300
Treffer	10

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	18.12.2023
Suchstrategie	Fezolinetant OR Veoza OR (ESN 364) OR ESN-364 OR ESN364 OR (a 2693) OR a-2693 OR a2693 OR (as 3472693 00) OR (as 3472693-00) OR (as 347269300) OR (as3472693 00) OR as3472693-00 OR as347269300
Treffer	57 Einträge für 29 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienpopulation a (Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen, oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben)

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Carpenter, J. S. (2020). Fezolinetant findings can fuel future instrumentation inquiries. <i>Menopause</i> , 27(12). Retrieved from https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2020/12000/fezolinetant_findings_can_fuel_future.2.aspx	A6: Publikationstyp
2	Comminos, A. N., & Dhillon, W. S. (2023). Neurokinin 3 receptor antagonism for menopausal hot flashes. <i>Cell</i> , 186(16), 3332-3332.e3331. doi:10.1016/j.cell.2023.07.011	A6: Publikationstyp
3	D'Alessandro, G., Barra, F., Evangelisti, G., & Ferrero, S. (2020). Fezolinetant. Tachykinin NK3 receptor antagonist, Treatment of menopausal-related vasomotor symptoms. <i>Drugs of the Future</i> , 45, 537. doi:10.1358/dof.2020.45.8.3151523	A2: Intervention
4	Depypere, H., Timmerman, D., Donders, G., Sieprath, P., Ramael, S., Combalbert, J., Hoveyda, H., & Fraser, G. (2017). Clinical evaluation of the NK3 receptor antagonist fezolinetant (a.k.a. ESN364) for the treatment of menopausal hot flashes. <i>Maturitas</i> , 103, 89-90. doi:10.1016/j.maturitas.2017.06.007	A6: Publikationstyp
5	Depypere, H., Lademacher, C., Siddiqui, E., & Fraser, G. L. (2021). Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> , 30(7), 681-694. Doi:10.1080/13543784.2021.1893305	A2: Intervention
6	Fraser, G. L., Lederman, S., Waldbaum, A., Kroll, R., Santoro, N., Lee, M., Skillern, L., & Ramael, S. (2020). A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. <i>Menopause</i> , 27(4), 382-392. doi:10.1097/gme.0000000000001510	A2: Intervention
7	Hassan, F., Saleem, A., Samuel, S. S., Sarfraz, Z., Sarfraz, A., Sarfraz, M., & Kc, M. (2023). Neurokinin 1/3 receptor antagonists for menopausal women: A current systematic review and insights into the investigational non-hormonal therapy. <i>Medicine</i> , 102(23). Retrieved from https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/06090/neurokinin_1_3_receptor_antagonists_for_menopausal.9.aspx	A1: Patientenpopulation
8	Luque González, P., & Mora Palma, J. C. (2023). Fezolinetant: un nuevo tratamiento en estudio para la menopausia. <i>Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia</i> , 50(4), 100888. doi:https://doi.org/10.1016/j.gine.2023.100888	A7: Publikations-sprache

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
9	Menown, S. J., & Tello, J. A. (2021). Neurokinin 3 Receptor Antagonists Compared With Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Non-Hormonal Treatment of Menopausal Hot Flashes: A Systematic Qualitative Review. <i>Advances in Therapy</i> , 38(10), 5025-5045. doi:10.1007/s12325-021-01900-w	A6: Publikationstyp
10	Morga, A., Ajmera, M., Gao, E., Patterson-Lomba, O., Zhao, A., Mancuso, S., Siddiqui, E., & Kagan, R. (2023). Systematic review and network meta-analysis comparing the efficacy of fezolinetant with hormone and nonhormone therapies for treatment of vasomotor symptoms due to menopause. <i>Menopause</i> . Retrieved from https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/9900/systematic_review_and_network_meta_analysis.263.aspx	A1: Patientenpopulation
11	Clinical Trials. (2017). A Dose-ranging Study of the Efficacy of ESN364 in Postmenopausal Women Suffering Vasomotor Symptoms (Hot Flashes). Retrieved from https://clinicaltrials.gov/show/NCT03192176	A2: Intervention
12	Clinical Trials. (2020). A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women in Asia Going Through Menopause (Moonlight 1). Retrieved from https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234204	A2: Intervention
13	Clinical Trials. (2021). A Study to Find the Best Dose of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Starlight). Retrieved from https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034042	A2: Intervention
14	Onge, E. S., Phillips, B., & Miller, L. (2023). Fezolinetant: A New Nonhormonal Treatment for Vasomotor Symptoms. <i>Journal of Pharmacy Technology</i> , 39(6), 291-297. doi:10.1177/87551225231198700	A6: Publikationstyp
15	Prague, J. K. (2023). Neurokinin 3 receptor antagonists for menopausal vasomotor symptoms. <i>The Lancet</i> , 401(10382), 1055-1058. doi:10.1016/S0140-6736(23)00353-7	A6: Publikationstyp
16	Santoro, N., Waldbaum, A., Lederman, S., Kroll, R., Fraser, G. L., Lademacher, C., Skillern, L., Young, J., & Ramael, S. (2020). Effect of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant on patient-reported outcomes in postmenopausal women with vasomotor symptoms: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study (VESTA). <i>Menopause</i> , 27(12), 1350-1356. doi:10.1097/gme.0000000000001621	A2: Intervention
17	Shapiro, M., Neal-Perry, G., Stute, P., Thurston, R. C., Wolfman, W., English, M., Zhao, J., & Ottery, F. D. (2023). Early response with fezolinetant treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause: pooled data from two Phase 3 studies. <i>Maturitas</i> , 173, 74. doi:10.1016/j.maturitas.2023.04.025	A6: Publikationstyp

Studienpopulation b (Frauen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben)

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Carpenter, J. S. (2020). Fezolinetant findings can fuel future instrumentation inquiries. <i>Menopause</i> , 27(12). Retrieved from https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2020/12000/fezolinetant_findings_can_fuel_future.2.aspx	A6: Publikationstyp
2	Comminos, A. N., & Dhillo, W. S. (2023). Neurokinin 3 receptor antagonism for menopausal hot flashes. <i>Cell</i> , 186(16), 3332-3332.e3331. doi:10.1016/j.cell.2023.07.011	A6: Publikationstyp

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
3	D'Alessando, G., Barra, F., Evangelisti, G., & Ferrero, S. (2020). Fezolinetant. Tachykinin NK3 receptor antagonist, Treatment of menopausal-related vasomotor symptoms. <i>Drugs of the Future</i> , 45, 537. doi:10.1358/dof.2020.45.8.3151523	A2: Intervention
4	Depypere, H., Timmerman, D., Donders, G., Sieprath, P., Ramael, S., Combalbert, J., Hoveyda, H., & Fraser, G. (2017). Clinical evaluation of the NK3 receptor antagonist fezolinetant (a.k.a. ESN364) for the treatment of menopausal hot flashes. <i>Maturitas</i> , 103, 89-90. doi:10.1016/j.maturitas.2017.06.007	A6: Publikationstyp
5	Depypere, H., Lademacher, C., Siddiqui, E., & Fraser, G. L. (2021). Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> , 30(7), 681-694. doi:10.1080/13543784.2021.1893305	A2: Intervention
6	ICTRP. (2019). Trial to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Hot Flashes Associated with Menopause. Retrieved from https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003528-35-ES	A3: Vergleichs-therapie
7	ICTRP. (2019). Trial to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Hot Flashes Associated with Menopause. Retrieved from https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003529-27-HU	A3: Vergleichs-therapie
8	ICTRP. (2019). Trial to Assess the Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Hot Flashes Associated with Menopause. Retrieved from https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000275-16-ES	A3: Vergleichs-therapie
9	ICTRP. (2021). A study to test how effective and safe fezolinetant is in women who have moderate to severe hot flashes due to menopause and who cannot take hormone therapy. Retrieved from https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001685-38-HU	A3: Vergleichs-therapie
10	Fraser, G. L., Lederman, S., Waldbaum, A., Kroll, R., Santoro, N., Lee, M., Skillern, L., & Ramael, S. (2020). A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. <i>Menopause</i> , 27(4), 382-392. doi:10.1097/gme.0000000000001510	A2: Intervention
11	Hassan, F., Saleem, A., Samuel, S. S., Sarfraz, Z., Sarfraz, A., Sarfraz, M., & Kc, M. (2023). Neurokinin 1/3 receptor antagonists for menopausal women: A current systematic review and insights into the investigational non-hormonal therapy. <i>Medicine</i> , 102(23). Retrieved from https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/06090/neurokinin_1_3_receptor_antagonists_for_menopausal.9.aspx	A1: Patienten-population
12	Johnson, K. A., 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. (2023). Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 108(8), 1981-1997. doi:10.1210/clinem/dgad058	A3: Vergleichs-therapie
13	Lederman, S., Ottery, F. D., Cano, A., Santoro, N., Shapiro, M., Stute, P., Thurston, R. C., English, M., Franklin, C., Lee, M., & Neal-Perry, G. (2023). Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. <i>The Lancet</i> , 401(10382), 1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5	A3: Vergleichs-therapie
14	Luque González, P., & Mora Palma, J. C. (2023). Fezolinetant: un nuevo tratamiento en estudio para la menopausia. <i>Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia</i> , 50(4), 100888. doi:https://doi.org/10.1016/j.gine.2023.100888	A7: Publikations-sprache

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
15	Menown, S. J., & Tello, J. A. (2021). Neurokinin 3 Receptor Antagonists Compared With Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Non-Hormonal Treatment of Menopausal Hot Flashes: A Systematic Qualitative Review. <i>Advances in Therapy</i> , 38(10), 5025-5045. doi:10.1007/s12325-021-01900-w	A6: Publikationstyp
16	Morga, A., Ajmera, M., Gao, E., Patterson-Lomba, O., Zhao, A., Mancuso, S., Siddiqui, E., & Kagan, R. (2023). Systematic review and network meta-analysis comparing the efficacy of fezolinetant with hormone and nonhormone therapies for treatment of vasomotor symptoms due to menopause. <i>Menopause</i> . Retrieved from https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/9900/systematic_review_and_network_meta_analysis.263.aspx	A1: Patientenpopulation
17	Clinical Trials. (2017). A Dose-ranging Study of the Efficacy of ESN364 in Postmenopausal Women Suffering Vasomotor Symptoms (Hot Flashes). Retrieved from https://clinicaltrials.gov/show/NCT03192176	A2: Intervention
18	Clinical Trials. (2019). A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause - 2 (Skylight 2). Retrieved from https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003142	A3: Vergleichstherapie
19	Clinical Trials. (2019). A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Skylight 1). Retrieved from https://clinicaltrials.gov/show/NCT04003155	A3: Vergleichstherapie
20	Clinical Trials. (2019). A Study to Find Out How Safe Long-term Treatment With Fezolinetant is in Women With Hot Flashes Going Through Menopause (Skylight 4). Retrieved from https://clinicaltrials.gov/show/NCT04003389	A3: Vergleichstherapie
21	Clinical Trials. (2021). A Study of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Daylight). Retrieved from https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033886	A3: Vergleichstherapie
22	Clinical Trials. (2020). A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women in Asia Going Through Menopause (Moonlight 1). Retrieved from https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234204	A2: Intervention
23	Clinical Trials. (2021). A Study to Find the Best Dose of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Starlight). Retrieved from https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034042	A2: Intervention
24	Neal-Perry, G., Cano, A., Lederman, S., Nappi, R. E., Santoro, N., Wolfman, W., English, M., Franklin, C., Valluri, U., & Ottery, F. D. (2023). Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. <i>Obstet Gynecol</i> , 141(4), 737-747. doi:10.1097/aog.0000000000005114	A3: Vergleichstherapie
25	Onge, E. S., Phillips, B., & Miller, L. (2023). Fezolinetant: A New Nonhormonal Treatment for Vasomotor Symptoms. <i>Journal of Pharmacy Technology</i> , 39(6), 291-297. doi:10.1177/87551225231198700	A6: Publikationstyp
26	Prague, J. K. (2023). Neurokinin 3 receptor antagonists for menopausal vasomotor symptoms. <i>The Lancet</i> , 401(10382), 1055-1058. doi:10.1016/S0140-6736(23)00353-7	A6: Publikationstyp
27	Santoro, N., Waldbaum, A., Lederman, S., Kroll, R., Fraser, G. L., Lademacher, C., Skillern, L., Young, J., & Ramael, S. (2020). Effect of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant on patient-reported outcomes in postmenopausal women with vasomotor symptoms: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study (VESTA). <i>Menopause</i> , 27(12), 1350-1356. doi:10.1097/gme.0000000000001621	A2: Intervention

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
28	Shapiro, M., Neal-Perry, G., Stute, P., Thurston, R. C., Wolfman, W., English, M., Zhao, J., & Ottery, F. D. (2023). Early response with fezolinetant treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause: pooled data from two Phase 3 studies. <i>Maturitas</i> , 173, 74. doi:10.1016/j.maturitas.2023.04.025	A6: Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienpopulation a (Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT04793204	Astellas Pharma China Inc. and Astellas Pharma Inc. 2021. Mrz. 24. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Fezolinetant in Healthy Chinese Female Subjects. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04793204	A2: Intervention
2	NCT04451226	Astellas Pharma China Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Jul. 30. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Fezolinetant in Women Seeking Treatment for Relief of Vasomotor Symptoms (VMS) Associated With Menopause. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04451226	A2: Intervention
3	NCT04234204	Astellas Pharma China Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Mrz. 17. A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women in Asia Going Through Menopause. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04234204	A2: Intervention
4	NCT04641260	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Nov. 20. A Study to Assess the Effect of Food With Fezolinetant in Healthy Female Participants. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04641260	A2: Intervention
5	NCT04482270	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Sep. 02. A Study to Investigate the Effect of Mild and Moderate Hepatic Impairment on the Safety and Tolerability of Fezolinetant Compared to Participants With Normal Hepatic Function. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04482270	A1: Patientenpopulation
6	NCT04476849	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Aug. 10. A Study to Investigate the Effect of Renal Impairment on the Safety and Tolerability of Fezolinetant Compared to Participants With Normal Renal Function. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04476849	A1: Patientenpopulation
7	NCT04277624	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Feb. 20. A Study to Assess Bioequivalence of Fezolinetant	A2: Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Formulations in Healthy Female Participants. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04277624	
8	NCT03192176	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2017. Jul. 19. A Dose-ranging Study of the Efficacy of ESN364 in Postmenopausal Women Suffering Vasomotor Symptoms (Hot Flashes). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03192176	A2: Intervention
9	NCT06049797	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2023. Nov. 15. A Study Following Women in Menopause Treated With a Non-hormonal Therapy for Hot Flashes and Night Sweats. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06049797	A5: Studientyp
10	NCT05034042	Astellas Pharma Inc. 2021. Nov. 17. A Study to Find the Best Dose of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05034042	A2: Intervention
11	NCT03436849	Astellas Pharma Inc. 2018. Feb. 22. A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ESN364 in Healthy Japanese Male and Pre- and Post-menopausal Female Subjects. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03436849	A2: Intervention
12	NCT05419908	Ogeda S.A. and Astellas Pharma Inc. 2015. Sep. 21. Trial to Investigate the Effect of ESN364 in Early Postmenopausal Women Suffering From Hot Flashes. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05419908	A2: Intervention
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
13	2015-002578-20	Euroscreen S.A. 2015 Aug 25. Pilot/Phase IIa Trial to Investigate the Effect of ESN364 in Early Postmenopausal Women Suffering From Hot Flashes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002578-20	A2: Intervention
14	2014-004425-41	Euroscreen S.A. 2015 Jan 21. A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of ESN364 Administered for 12 Weeks to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Women Presenting With Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004425-41	A1: Patientenpopulation
15	2015-000380-13	MacroGenics Inc. 2015 Sep 02. A Phase 3, Randomized Study of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Patients with HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies and Require Systemic Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000380-13	A1: Patientenpopulation
16	2016-002262-31	Merck KGaA. 2017 Mrz 17. A Phase II Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atacicept in IgA Nephropathy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002262-31	A1: Patientenpopulation
17	2014-004409-34	Ogeda S.A. 2015 Jan 21. Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of ESN364 Administered for 12 Weeks to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Women Presenting With Polycystic Ovarian Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004409-34	A1: Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
18	2017-005021-21	University of Edinburgh. 2018 Mrz 26. A feasibility study investigating pravastatin for the prevention of preterm birth in women. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005021-21	A1: Patientenpopulation
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
19	NCT04451226	Astellas Pharma China Inc. 2020. A Single-Arm Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women in China Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated With Menopause. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04451226	A2: Intervention
20	NCT04234204	Astellas Pharma China Inc. 2020. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, Followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women in Asia Suffering From Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated With Menopause. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04234204	A2: Intervention
21	NCT04793204	Astellas Pharma China Inc. 2021. Pharmacokinetic Study of Fezolinetant - An Open-Label, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Fezolinetant in Healthy Chinese Female Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04793204	A2: Intervention
22	NCT05083884	Astellas Pharma Europe Ltd. 2021. Prospective Survey of Women With Vasomotor Symptoms Associated With Menopause in Nordic Europe, Canada, Brazil and Mexico - WARM Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05083884	A4: Studientyp
23	NCT05300568	Astellas Pharma Europe Ltd. 2022. Women's Treatment Preferences for Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (VMS) (WARMER Study). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05300568	A4: Studientyp
24	NCT03192176	Astellas Pharma Global Development Inc. 2017. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose-Ranging, Phase 2b Study to Investigate the Efficacy of ESN364 in Postmenopausal Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03192176	A2: Intervention
25	NCT04641260	Astellas Pharma Global Development Inc. 2020. A Phase 1 Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Fezolinetant in Healthy Female Participants. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04641260	A2: Intervention
26	NCT04482270	Astellas Pharma Global Development Inc. 2020. A Phase 1 Study to Investigate the Effect of Mild and Moderate Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Fezolinetant Compared to Subjects With Normal Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04482270	A1: Patientenpopulation
27	NCT04476849	Astellas Pharma Global Development Inc. 2020. A Phase 1 Open-label Study to Investigate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Fezolinetant Compared to Subjects With Normal Renal Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04476849	A1: Patientenpopulation
28	NCT04277624	Astellas Pharma Global Development Inc. 2020. A Phase 1 Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Fezolinetant Following a	A2: Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Single Dose of Fezolinetant (Test Formulation) Compared to a Single Dose of Fezolinetant (Reference Formulation) in Healthy Female Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04277624	
29	NCT06049797	Astellas Pharma Global Development Inc. 2023. A Phase IV, Longitudinal, Observational Study Examining Real-World Outcomes of Non-Hormonal Pharmacotherapies Among Individuals Treated for Bothering Vasomotor Symptoms. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06049797	A4: Studientyp
30	NCT03436849	Astellas Pharma Inc. 2018. Phase 1 Study of ESN364 - Placebo-controlled, Single and Multiple Oral Dose Study in Healthy Japanese Male and Healthy Japanese Pre- and Postmenopausal Female Subjects -. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03436849	A2: Intervention
31	NCT05034042	Astellas Pharma Inc. 2021. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 2 Study to Select the Optimal Dose(s) of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated With Menopause in Japan. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05034042	A2: Intervention
32	NCT04553029	Astellas Pharma Singapore Pte. Ltd. 2020. A Cross-sectional Survey Evaluating Prevalence, Severity and Associated Factors in East Asian Women With Moderate To-severe Menopause-related Vasomotor Symptoms (MR-VMS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04553029	A4: Studientyp
33	EUCTR2014-004425-41-BE	Euroscreen S.A. 2014. A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of ESN364 Administered for 12 Weeks to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Women Presenting With Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004425-41	A1: Patientenpopulation
34	EUCTR2015-002578-20-BE	Euroscreen S.A. 2015. Pilot/Phase IIa Trial to Investigate the Effect of ESN364 in Early Postmenopausal Women Suffering From Hot Flashes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002578-20	A2: Intervention
35	NCT04241861	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. 2020. Physiological Comparison of High-flow Nasal Cannula, Helmet Pressure Support Ventilation and Continuous Positive Airway Pressure During Acute Hypoxemic Respiratory Failure: a Randomized Cross-over Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04241861	A1: Patientenpopulation
36	NCT03518879	Montefiore Medical Center. 2018. The ASTHMA-Educator: A Novel Algorithmic Software Tool to Help Manage Asthma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03518879	A1: Patientenpopulation
37	NCT05094934	Novo Nordisk A/S. 2021. Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral NNC0385-0434 in Participants With Various Degrees of Impaired Renal Function and in Participants With Normal Renal Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05094934	A1: Patientenpopulation
38	EUCTR2014-004409-34-BE	Ogeda S.A. 2014. Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of ESN364 Administered for 12 Weeks to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Women Presenting With Polycystic Ovarian Syndrome.	A1: Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004409-34	
39	NCT05419908	Ogeda S.A. 2022. Pilot/Phase Ila Trial to Investigate the Effect of ESN364 in Early Postmenopausal Women Suffering From Hot Flashes. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05419908	A2: Intervention
40	IRCT20171224038033N1	Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2018. A Comparative Study on the Comparison of Current Infant formula in Iranian Market. http://en.irct.ir/trial/29594	A1: Patientenpopulation
41	NCT03251014	Universiti Putra Malaysia. 2017. The Thrombotic Effects of Yellowstripe Scad (YSS) Compared to Salmon Among Healthy Overweight Subjects: A Randomized Cross Over Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03251014	A1: Patientenpopulation

Studienpopulation b (Frauen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV			
1	NCT04793204	Astellas Pharma China Inc. and Astellas Pharma Inc. 2021. Mrz. 24. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Fezolinetant in Healthy Chinese Female Subjects. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04793204	A2: Intervention
2	NCT04451226	Astellas Pharma China Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Jul. 30. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Fezolinetant in Women Seeking Treatment for Relief of Vasomotor Symptoms (VMS) Associated With Menopause. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04451226	A2: Intervention
3	NCT04234204	Astellas Pharma China Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Mrz. 17. A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women in Asia Going Through Menopause. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04234204	A2: Intervention
4	NCT05033886	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2021. Okt. 25. A Study of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05033886	A3: Vergleichstherapie
5	NCT04641260	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Nov. 20. A Study to Assess the Effect of Food With Fezolinetant in Healthy Female Participants. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04641260	A2: Intervention
6	NCT04482270	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Sep. 02. A Study to Investigate the Effect of Mild and Moderate Hepatic Impairment on the Safety and Tolerability of Fezolinetant Compared to Participants With Normal Hepatic Function. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04482270	A1: Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT04476849	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Aug. 10. A Study to Investigate the Effect of Renal Impairment on the Safety and Tolerability of Fezolinetant Compared to Participants With Normal Renal Function. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04476849	A1: Patientenpopulation
8	NCT04277624	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2020. Feb. 20. A Study to Assess Bioequivalence of Fezolinetant Formulations in Healthy Female Participants. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04277624	A2: Intervention
9	NCT04003389	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2019. Jul. 10. A Study to Find Out How Safe Long-term Treatment With Fezolinetant is in Women With Hot Flashes Going Through Menopause. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04003389	A3: Vergleichstherapie
10	NCT04003142	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2019. Jul. 10. A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause - 2. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04003142	A3: Vergleichstherapie
11	NCT04003155	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2019. Jul. 11. A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04003155	A3: Vergleichstherapie
12	NCT03192176	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2017. Jul. 19. A Dose-ranging Study of the Efficacy of ESN364 in Postmenopausal Women Suffering Vasomotor Symptoms (Hot Flashes). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03192176	A2: Intervention
13	NCT06049797	Astellas Pharma Global Development Inc. and Astellas Pharma Inc. 2023. Nov. 15. A Study Following Women in Menopause Treated With a Non-hormonal Therapy for Hot Flashes and Night Sweats. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06049797	A5: Studientyp
14	NCT05034042	Astellas Pharma Inc. 2021. Nov. 17. A Study to Find the Best Dose of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05034042	A2: Intervention
15	NCT03436849	Astellas Pharma Inc. 2018. Feb. 22. A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ESN364 in Healthy Japanese Male and Pre- and Post-menopausal Female Subjects. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03436849	A2: Intervention
16	NCT05419908	Ogeda S.A. and Astellas Pharma Inc. 2015. Sep. 21. Trial to Investigate the Effect of ESN364 in Early Postmenopausal Women Suffering From Hot Flashes. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05419908	A2: Intervention
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
17	2021-001685-38	Astellas Pharma Global Development Inc. 2021 Nov 24. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001685-38	A3: Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
18	2018-003529-27	Astellas Pharma Global Development Inc. 2019 Oct 03. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non- Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003529-27	A3: Vergleichstherapie
19	2018-003528-35	Astellas Pharma Global Development Inc. 2019 Nov 22. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003528-35	A3: Vergleichstherapie
20	2019-000275-16	Astellas Pharma Global Development Inc. 2019 Sep 03. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000275-16	A3: Vergleichstherapie
21	2015-002578-20	Euroscreen S.A. 2015 Aug 25. Pilot/Phase IIa Trial to Investigate the Effect of ESN364 in Early Postmenopausal Women Suffering From Hot Flashes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002578-20	A2: Intervention
22	2014-004425-41	Euroscreen S.A. 2015 Jan 21. A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of ESN364 Administered for 12 Weeks to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Women Presenting With Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004425-41	A1: Patientenpopulation
23	2015-000380-13	MacroGenics Inc. 2015 Sep 02. A Phase 3, Randomized Study of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Patients with HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies and Require Systemic Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000380-13	A1: Patientenpopulation
24	2016-002262-31	Merck KGaA. 2017 Mrz 17. A Phase II Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atacicept in IgA Nephropathy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002262-31	A1: Patientenpopulation
25	2014-004409-34	Ogeda S.A. 2015 Jan 21. Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of ESN364 Administered for 12 Weeks to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Women Presenting With Polycystic Ovarian Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004409-34	A1: Patientenpopulation
26	2017-005021-21	University of Edinburgh. 2018 Mrz 26. A feasibility study investigating pravastatin for the prevention of preterm birth in	A1: Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		women. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005021-21	
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
27	NCT04451226	Astellas Pharma China Inc. 2020. A Single-Arm Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women in China Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated With Menopause. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04451226	A2: Intervention
28	NCT04234204	Astellas Pharma China Inc. 2020. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, Followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women in Asia Suffering From Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated With Menopause. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04234204	A2: Intervention
29	NCT04793204	Astellas Pharma China Inc. 2021. Pharmacokinetic Study of Fezolinetant - An Open-Label, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Fezolinetant in Healthy Chinese Female Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04793204	A2: Intervention
30	NCT05083884	Astellas Pharma Europe Ltd. 2021. Prospective Survey of Women With Vasomotor Symptoms Associated With Menopause in Nordic Europe, Canada, Brazil and Mexico - WARM Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05083884	A4: Studientyp
31	NCT05300568	Astellas Pharma Europe Ltd. 2022. Women's Treatment Preferences for Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (VMS) (WARMER Study). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05300568	A4: Studientyp
32	NCT03192176	Astellas Pharma Global Development Inc. 2017. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose-Ranging, Phase 2b Study to Investigate the Efficacy of ESN364 in Postmenopausal Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03192176	A2: Intervention
33	NCT04003389	Astellas Pharma Global Development Inc. 2019. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated With Menopause. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04003389	A3: Vergleichstherapie
34	NCT04003155	Astellas Pharma Global Development Inc. 2019. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, Followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated With Menopause. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04003155	A3: Vergleichstherapie
35	NCT04003142	Astellas Pharma Global Development Inc. 2019. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, Followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated With Menopause. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04003142	A3: Vergleichstherapie

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
36	EUCTR2019-000275-16-GB	Astellas Pharma Global Development Inc. 2019. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause - Skylight 4. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000275-16	A3: Vergleichstherapie
37	NCT04641260	Astellas Pharma Global Development Inc. 2020. A Phase 1 Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Fezolinetant in Healthy Female Participants. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04641260	A2: Intervention
38	NCT04482270	Astellas Pharma Global Development Inc. 2020. A Phase 1 Study to Investigate the Effect of Mild and Moderate Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Fezolinetant Compared to Subjects With Normal Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04482270	A1: Patientenpopulation
39	NCT04476849	Astellas Pharma Global Development Inc. 2020. A Phase 1 Open-label Study to Investigate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Fezolinetant Compared to Subjects With Normal Renal Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04476849	A1: Patientenpopulation
40	NCT04277624	Astellas Pharma Global Development Inc. 2020. A Phase 1 Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Fezolinetant Following a Single Dose of Fezolinetant (Test Formulation) Compared to a Single Dose of Fezolinetant (Reference Formulation) in Healthy Female Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04277624	A2: Intervention
41	NCT05033886	Astellas Pharma Global Development Inc. 2021. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05033886	A3: Vergleichstherapie
42	EUCTR2021-001685-38-ES	Astellas Pharma Global Development Inc. 2021. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001685-38	A3: Vergleichstherapie
43	NCT06049797	Astellas Pharma Global Development Inc. 2023. A Phase IV, Longitudinal, Observational Study Examining Real-World Outcomes of Non-Hormonal Pharmacotherapies Among Individuals Treated for Bothering Vasomotor Symptoms. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06049797	A4: Studientyp
44	NCT03436849	Astellas Pharma Inc. 2018. Phase 1 Study of ESN364 - Placebo-controlled, Single and Multiple Oral Dose Study in Healthy Japanese Male and Healthy Japanese Pre- and Postmenopausal Female Subjects -. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03436849	A2: Intervention
45	NCT05034042	Astellas Pharma Inc. 2021. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 2 Study to Select the Optimal Dose(s) of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot	A2: Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Flashes) Associated With Menopause in Japan. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05034042	
46	NCT04553029	Astellas Pharma Singapore Pte. Ltd. 2020. A Cross-sectional Survey Evaluating Prevalence, Severity and Associated Factors in East Asian Women With Moderate To-severe Menopause-related Vasomotor Symptoms (MR-VMS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04553029	A4: Studientyp
47	EUCTR2014-004425-41-BE	Euroscreen S.A. 2014. A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of ESN364 Administered for 12 Weeks to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Women Presenting With Uterine Fibroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004425-41	A1: Patientenpopulation
48	EUCTR2015-002578-20-BE	Euroscreen S.A. 2015. Pilot/Phase IIa Trial to Investigate the Effect of ESN364 in Early Postmenopausal Women Suffering From Hot Flashes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002578-20	A2: Intervention
49	NCT04241861	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. 2020. Physiological Comparison of High-flow Nasal Cannula, Helmet Pressure Support Ventilation and Continuous Positive Airway Pressure During Acute Hypoxemic Respiratory Failure: a Randomized Cross-over Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04241861	A1: Patientenpopulation
50	NCT03518879	Montefiore Medical Center. 2018. The ASTHMA-Educator: A Novel Algorithmic Software Tool to Help Manage Asthma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03518879	A1: Patientenpopulation
51	NCT05094934	Novo Nordisk A/S. 2021. Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral NNC0385-0434 in Participants With Various Degrees of Impaired Renal Function and in Participants With Normal Renal Function. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05094934	A1: Patientenpopulation
52	EUCTR2014-004409-34-BE	Ogeda S.A. 2014. Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of ESN364 Administered for 12 Weeks to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Women Presenting With Polycystic Ovarian Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004409-34	A1: Patientenpopulation
53	NCT05419908	Ogeda S.A. 2022. Pilot/Phase IIa Trial to Investigate the Effect of ESN364 in Early Postmenopausal Women Suffering From Hot Flashes. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05419908	A2: Intervention
54	IRCT20171224038033N1	Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2018. A Comparative Study on the Comparison of Current Infant formula in Iranian Market. http://en.irct.ir/trial/29594	A1: Patientenpopulation
55	NCT03251014	Universiti Putra Malaysia. 2017. The Thrombotic Effects of Yellowstripe Scad (YSS) Compared to Salmon Among Healthy Overweight Subjects: A Randomized Cross Over Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03251014	A1: Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SKYLIGHT-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant, zur Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren Vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen), die mit der Menopause assoziiert sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Substantial Amendment 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Studientitel wurde aktualisiert, um deutlich zu machen, dass es sich bei der zweiten Phase der Studie um eine nicht kontrollierte Verlängerungsphase handelte. - Begründung: Der Titel wurde überarbeitet, um das aktualisierte Studiendesign widerzuspiegeln, das nach Rückmeldung der Gesundheitsbehörde beschlossen wurde. - Die Zahl der zu rekrutierenden Patientinnen wurde von 300 auf 450 erhöht, und die Parameter zur Rechtfertigung des Stichprobenumfangs wurden aktualisiert, um eine mögliche Abbruchquote von 20 % zu reflektieren (statt einer Quote von 32 %). - Begründung: Diese Änderung wurde vorgenommen, da ein zusätzlicher Studienarm (eine zweite Dosis des Studienmedikaments) hinzugefügt wurde. - Ein zusätzlicher Behandlungsarm wurde hinzugefügt, der eine 45 mg Dosis Fezolinetant enthielt. - Begründung: Diese Überarbeitungen wurden vorgenommen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant besser beurteilen zu können. - Der Zeitplan für die Untersuchungen wurde aktualisiert und umfasste nun eine Mammographie in Woche 52/ End of

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Treatment-/ Early Discontinuation-Visite (EOT/ ED) und eine Endometriumbiopsie nach Abbruch der Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begründung: Diese Änderung erfolgte in Einklang mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde, dass Frauen dieser Population eine routinemäßige Screening-Mammographie nach dem örtlichen Versorgungsstandard angeboten werden sollte. - Das serologische Screening-Panel wurde aktualisiert und umfasste nun auch Tests auf Antikörper gegen das Hepatitis B Antigen und Kernantigen. - Begründung: Diese Änderung diene der Ermittlung des Hepatitis-B-Serologiestatus‘ beim Screening. - Die Dosis-Rationale wurde mit zusätzlichen Informationen über die Studie ESN364_HF_205 sowie Ergebnissen hinsichtlich des Potenzials für arzneimittelinduzierte Leberschäden aktualisiert. - Begründung: Diese Änderungen wurden vorgenommen, um die Ergänzung der Fezolinetant 45 mg Dosierungsgruppe in dieser Studie zu unterstützen. - Die Zeitspanne vor dem Screening, in der eine normale/ negative oder klinisch nicht relevante Mammographie durchgeführt worden sein musste, wurde auf einen Zeitraum von zwölf Monaten vor Beginn der Studie erhöht. - Begründung: Mit dieser Überarbeitung wurde der Zeitpunkt des Mammographie-Screenings an die klinisch akzeptierte Praxis angepasst. - Ergänzung um zwei zusätzliche Studienvisiten (2b und 5b). - Begründung: Diese Visiten wurden in Einklang mit den Empfehlungen der Gesundheitsbehörde eingeführt, um zusätzliche klinische Labor- und Urinuntersuchungen zu den Vasomotorischen Symptom (VMS)-Tagebüchern, der gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten und unerwünschten Ereignissen zu ermöglichen. - Die Abschnitte über den Zeitplan der Untersuchungen und die Bewertung der Pharmakokinetik wurden aktualisiert, sodass bei Patientinnen mit Anzeichen für erhöhte Transaminasen auch Blutentnahmen für pharmakokinetische Analysen durchgeführt wurden, wenn sie zu einer erneuten Blutentnahme zur Untersuchung auf hepatische Anomalien zurückkehrten. - Begründung: Diese Änderung erfolgte in Einklang mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde, für Patientinnen mit Anzeichen für erhöhte Transaminasen eine zusätzliche pharmakokinetische Probe zu entnehmen. Diese Probe wurde für eine mögliche Analysen auf der Grundlage der klinischen Ergebnisse der Patientinnen aufbewahrt. - Es wurden Details für die Meldung von arzneimittelinduzierten Leberschäden hinzugefügt, und es wurde klargestellt, dass solche Ereignisse als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Event, SAE) zu kennzeichnen sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begründung: Diese Überarbeitung erfolgte in Einklang mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde zur Klärung der SAE-Meldepflichten im Zusammenhang mit arzneimittelinduzierten Leberschäden. - Die statistische Analyse wurde aktualisiert, um die Einbeziehung einer zweiten Dosierungskohorte zu berücksichtigen. - Begründung: Die Hinzufügung einer dritten Kohorte machte es erforderlich, diese Änderungen vorzunehmen, um einen geeigneten statistischen Ansatz zu verwenden. <p><u>Substantial Amendment 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Einschlusskriterium Nr. 4 wurde aktualisiert, um das Kriterium mit oder ohne Hysterektomie aus den Screening-Kriterien für bilaterale Oophorektomie zu streichen. Die Einschlusskriterien Nr. 8 und Nr. 10 wurden angepasst, um Patientinnen, die eine Hysterektomie hatten, auszuschließen. Einschlusskriterium Nr. 9 wurde aktualisiert, sodass die beim Screening entnommene Endometriumbiopsie als auswertbar gelten musste; dieses Kriterium galt nun für alle Patientinnen. - Begründung: Diese Einschlusskriterien wurden aktualisiert, um sicherzustellen, dass nur Patientinnen mit einer Gebärmutter und einer auswertbaren Screening-Endometriumbiopsie in die Studie aufgenommen wurden. - Das Protokoll wurde um alternative Maßnahmen ergänzt, die aufgrund von Standortschließungen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie auftraten. Dazu gehörten telemedizinische Konferenzen (per Telefon) und häusliche Pflegedienste und Laboruntersuchungen, die in lokalen Laboren durchgeführt wurden. Bei einer erneuten Untersuchung wurde keine erneute Biopsie benötigt, wenn das Screening aufgrund einer Unterbrechung wegen der COVID-19-Pandemie ausfiel und eine auswertbare Endometriumbiopsie der Patientin vorlag. - Begründung: Diese Maßnahmen stellten eine Alternative für die Durchführung der Studienvisiten dar, wenn geplante Studienvisiten aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht am klinischen Standort durchgeführt werden konnten. - Die Ausschlusskriterien Nr. 6 und Nr. 7 wurden aktualisiert, sodass sie für alle Patientinnen galten und nicht nur für Patientinnen mit einer Gebärmutter. Die Ausnahme für eine Endometriumdicke von weniger als 4 mm wurde aus Ausschlusskriterium Nr. 7 entfernt. Ausschlusskriterium Nr. 20 wurde hinzugefügt, um Patientinnen auszuschließen, bei denen eine Hysterektomie erfolgt war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Begründung: Diese Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, um sicherzustellen, dass nur Patientinnen mit einer Gebärmutter und einer auswertbaren Screening-Endometriumbiopsie in die Studie aufgenommen wurden. - Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die präzisierte, dass die Screening-Endometriumbiopsie auswertbar sein musste. Wiederholungsbiopsien durften nur bei unzureichendem Material oder nicht auswertbaren Biopsien durchgeführt werden und es war maximal eine Wiederholungsbiopsie während des Screenings erlaubt. Patientinnen wurden auf der Grundlage der primären Diagnose des Endometriums zur Studie zugelassen, aber auch eine zweite und dritte Diagnose wurden berichtet. - Begründung: Mit dieser Änderung sollte klargestellt werden, dass nur Patientinnen mit einer auswertbaren Screening-Endometriumbiopsie in die Studie aufgenommen wurden. - Suchtanfälligkeit, Depressionen, Schlaflosigkeit und Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen wurden dem Prüfplan als Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest, AESI) hinzugefügt. Die Unerwünschten Ereignisse (engl. Adverse Event, AE) bei erhöhten Leberwerten wurden präzisiert. - Begründung: Diese AESI wurden auf Ersuchen der Europäischen Arzneimittel-Agentur hinzugefügt. Das Kriterium der erhöhten Leberwerte wurde aus diesem Abschnitt entfernt, da es im Abschnitt Laboranalysen zu finden war. - Die Ergebnisse einer zweiten oder dritten Screening-Endometriumbiopsie der Kategorie zwei wurden in die Liste der Gründe für den Abbruch der Studie aufgenommen. - Begründung: Klarstellung, dass Patientinnen aus dem Programm genommen werden mussten, wenn die Ergebnisse der zweiten oder dritten Screening-Endometriumbiopsie ein Ergebnis der Kategorie zwei aufwiesen. - Der Endpunkt "Mittelwert des PGI-C VMS von Baseline bis zu jeder Visite" wurde von den explorativen Endpunkten zu den sekundären Endpunkten umkategorisiert. Die Abschnitte 7.4.2.2. Sekundäre Endpunkte und 7.4.3 Explorative Endpunkte wurden aktualisiert, um die PGI-C VMS-Analyse in Abschnitt 7.4.2.2 zu verschieben. - Begründung: Dieser Endpunkt wurde zu den sekundären Endpunkten verschoben, um als potenzielle Basis für eine ankerbasierte psychometrische Analyse für die klinisch relevante Veränderung der Häufigkeit von VMS im Vergleich zu Baseline zur Verfügung zu stehen. Die Abschnitte 7.4.2.2 und 7.4.3 wurden überarbeitet, um einen Satz, der sowohl den PGI-C als auch den Patient Global

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Impression of Severity (PGI-S) umfasst, in zwei Sätze aufzuteilen: einen für den PGI-C und einen für den PGI-S.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung einer Formulierung zur Übermittlung über die Einhaltung der Führung des VMS-Tagebuchs an den Studienstandorten. - Begründung: Diese Formulierung wurde hinzugefügt, um den Schwellenwert zur Einhaltung der Vorschriften für Standorte festzulegen, bei dem eine zusätzliche Nachschulung und Dokumentation der Patientinnen erforderlich war, weil die Tagebucheinträge nicht wie vorgeschrieben ausgefüllt wurden.
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<p>Die Einschlusskriterien für die Studie SKYLIGHT-1 waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine vom institutionellen Prüfungsausschuss oder unabhängigen Ethikkommission genehmigte schriftliche Einverständniserklärung und eine Erklärung zum Schutz der Privatsphäre gemäß den nationalen Vorschriften müssen vor allen studienbezogenen Verfahren von Studienteilnehmerinnen eingeholt werden. 2. Die Studienteilnehmerin ist weiblich und zum Zeitpunkt der Screening-Visite ≥ 40 Jahre und ≤ 65 Jahre alt. 3. Die Studienteilnehmerin muss einen Body Mass-Index von $\geq 18 \text{ kg/ m}^2$ und $\leq 38 \text{ kg/ m}^2$ haben. 4. Die Studienteilnehmerin muss eine Behandlung zur Linderung von VMS im Zusammenhang mit der Menopause anstreben und zum Zeitpunkt der Screening-Visite nach einem der folgenden Kriterien als menopausal eingestuft sein: <ol style="list-style-type: none"> a. Spontane Amenorrhoe für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate b. Spontane Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten mit biochemischem Kriterium der Menopause (Follikelstimulierendes Hormon [FSH] $> 40 \text{ IU/ L}$) c. Beidseitige Oophorektomie \geq sechs Wochen vor der Screening-Visite 5. Die Studienteilnehmerin hat im Durchschnitt mindestens sieben bis acht moderate bis schwere VMS pro Tag in den letzten zehn Tagen vor der Randomisierung oder 50 - 60 pro Woche. 6. Die Studienteilnehmerin befindet sich in einem guten allgemeinen Gesundheitszustand, der auf der Grundlage der Anamnese, einschließlich einer bimanuellen klinischen Beckenuntersuchung und einer klinischen Brustuntersuchung ohne relevante klinische Befunde, festgestellt wird. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hämatologischen und biochemischen Parameter, die Pulsfrequenz und/ oder der Blutdruck und das EKG liegen innerhalb des Referenzbereichs für die untersuchte Population, oder zeigen keine klinisch relevanten Abweichungen nach Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p>7. Die Studienteilnehmerin besitzt dokumentierte Ergebnisse von einer klinisch unauffälligen Mammographie, die beim Screening oder innerhalb von zwölf Monaten vor Studienbeginn durchgeführt wurde.</p> <p>8. Die Studienteilnehmerin ist einverstanden, sich einer transvaginalen Ultraschalluntersuchung (TVU) beim Screening und in Woche 52 (EOT-Visite oder beim frühzeitigen Studienabbruch eine ED-Visite) zu unterziehen.</p> <p>9. Die Studienteilnehmerin ist einverstanden, sich einer Endometriumbiopsie beim Screening und in Woche 52 zu unterziehen. Dies gilt für Studienteilnehmerinnen mit Uterusblutungen und für Studienteilnehmerinnen, die vor Abschluss der Studie aus der Studie ausscheiden. Die beim Screening gewonnene Endometriumbiopsie muss als auswertbar angesehen werden.</p> <p>10. Die Studienteilnehmerin besitzt dokumentierte Ergebnisse über normale oder, nach Einschätzung des Prüfarztes, klinisch nicht signifikante Werte beim Papanicolaou-Abstrich (oder einem ähnlichen Test der Zervixzytologie), der innerhalb von zwölf Monaten vor Studienbeginn durchgeführt wurde.</p> <p>11. Die Studienteilnehmerin muss einen negativen Schwangerschaftstest bei der Screening-Visite aufweisen.</p> <p>12. Die Studienteilnehmerin hat ein negatives Serologie-Panel (d.h., negatives Hepatitis-B-Oberflächenantigen, negativer Hepatitis-C-Virus-Antikörper und negativer humaner Immundefizienz Virus Antikörper-Test) bei der Screening-Visite.</p> <p>13. Die Studienteilnehmerin nimmt nicht an weiteren Interventionsstudien teil.</p> <p>Die Ausschlusskriterien für die Studie SKYLIGHT-1 waren:</p> <p>1. Die Studienteilnehmerin nimmt im Rahmen der Studie ausgeschlossene Medikamente ein (starke oder mäßige Cytochrom P450 1A2 [CYP1A2]-Inhibitoren, HT, hormonelle Verhütungsmittel oder eine Behandlung für VMS [verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzliche]) oder ist nicht bereit, diese Medikamente während der gesamten Dauer der Studie abzusetzen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="676 277 1374 367">2. Der Studienteilnehmerin kann innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening Drogenmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit nachgewiesen werden. <li data-bbox="676 394 1326 456">3. Bei der Studienteilnehmerin wurde ein maligner Tumor festgestellt (mit Ausnahme eines Basalzellkarzinoms). <li data-bbox="676 483 1385 875">4. Der systolische Blutdruck der Studienteilnehmerin ist ≥ 130 mmHg oder der diastolische Blutdruck ist ≥ 80 mmHg, basierend auf dem Durchschnitt von zwei bis drei Messwerten bei mindestens zwei verschiedenen Gelegenheiten innerhalb der Screeningperiode. Studienteilnehmerinnen, die die Kriterien nicht erfüllen, können nach Ermessen des Prüfarztes nach Einleitung oder Überprüfung von blutdrucksenkenden Maßnahmen erneut untersucht werden. Studienteilnehmerinnen mit Bluthochdruck in der Anamnese können nach Ermessen des Prüfarztes in die Studie aufgenommen werden, wenn sie stabil eingestellt und compliant sind. <li data-bbox="676 902 1321 1025">5. Die Studienteilnehmerin hat eine schwere Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Arzneimitteln im Allgemeinen, einschließlich des Studienmedikaments und seiner Hilfsstoffe. <li data-bbox="676 1052 1362 1176">6. Die Studienteilnehmerin hat ein inakzeptables Ergebnis bei der TVU-Untersuchung beim Screening, d. h., die gesamte Länge der Gebärmutterhöhle kann nicht dargestellt werden oder ein klinisch relevanter Befund liegt vor. <li data-bbox="676 1202 1358 1397">7. Die Studienteilnehmerin hat eine Endometriumbiopsie, die das Vorhandensein eines pathologisch proliferativen Endometriums, Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom oder andere klinisch relevante Befunde nach Ansicht des Prüfarztes beim Screening nachweisen. <li data-bbox="676 1424 1342 1487">8. Die Studienteilnehmerin hatte innerhalb der letzten sechs Monate eine nicht diagnostizierte Gebärmutterblutung. <li data-bbox="676 1514 1326 1576">9. Die Studienteilnehmerin hat eine Vorgeschichte von Krampfanfällen oder anderen krampfartigen Störungen. <li data-bbox="676 1603 1358 1861">10. Die Studienteilnehmerin leidet an einer akuten oder chronischen Begleiterkrankung (einschließlich neurologischer [sowie kognitiver], hepatischer, renaler, kardiovaskulärer, gastrointestinaler, pulmonaler [z. B., Asthma], endokriner oder gynäkologischer Erkrankungen) oder einer malignen Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. <li data-bbox="676 1888 1353 1975">11. Die Studienteilnehmerin hat eine aktive Lebererkrankung, Gelbsucht, erhöhte Leber-Aminotransferasen (Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(AST)), erhöhtes Gesamtbilirubin (TBL) oder direktes Bilirubin (DBL), erhöhtes International Normalized Ratio (INR) oder erhöhte alkalische Phosphatase (ALP). Studienteilnehmerinnen mit leicht erhöhter ALT oder AST bis zum 1,5-fachen der oberen Grenze der Norm (ULN) können aufgenommen werden, wenn Gesamtbilirubin und DBL normal sind. Studienteilnehmerinnen mit leicht erhöhter ALP (bis zum 1,5-fachen ULN) können aufgenommen werden, wenn eine cholestatische Lebererkrankung ausgeschlossen ist und keine andere Ursache als eine Fettleber diagnostiziert wurde. Studienteilnehmerinnen mit Gilbert-Syndrom und erhöhtem TBL können eingeschlossen werden, solange DBL, Hämoglobin und Retikulozyten normal sind.</p> <p>12. Die Studienteilnehmerin hat ein Kreatinin > 1,5 x ULN oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach der Modification of Diet in Renal Disease Formel ≤ 59 mL/ min pro 1,73 m² zum Zeitpunkt der Screening-Visite.</p> <p>13. Die Studienteilnehmerin hat einen Suizidversuch unternommen oder suizidales Verhalten bzw. Suizidgedanken innerhalb der letzten zwölf Monate gezeigt (Antwort "ja" auf die Fragen 4 oder 5 auf der Columbia-Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS]), oder weist nach Ansicht des Prüfarztes ein erhebliches Selbstmordrisiko zum Zeitpunkt der Visite 2 auf (Randomisierung).</p> <p>14. Die Studienteilnehmerin hat bereits an einer klinischen Studie mit Fezolinetant teilgenommen.</p> <p>15. Die Studienteilnehmerin nimmt gleichzeitig an einer anderen Interventionsstudie teil oder hat innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening an einer Interventionsstudie teilgenommen. Die Studienteilnehmerin hat innerhalb von 28 Tagen oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor dem Screening ein Prüfpräparat erhalten.</p> <p>16. Die Studienteilnehmerin ist nicht in der Lage oder nicht willens, die Studienverfahren durchzuführen.</p> <p>17. Kriterium wurde entfernt</p> <p>18. Kriterium wurde entfernt</p> <p>19. Die Studienteilnehmerin leidet an einem Zustand, der sie nach Ansicht des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet macht.</p> <p>20. Die Studienteilnehmerin hatte eine teilweise oder vollständige Hysterektomie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: Astellas Pharma Global Development Inc. 1 Astellas Way Northbrook, IL 60062, US

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienorte: Diese Studie wurde 96 Studienzentren in acht Ländern durchgeführt: USA, Kanada, Vereinigtes Königreich, Spanien, Tschechische Republik, Polen, Ungarn und Ukraine.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Dosierung der Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fezolinetant 30 mg^b (eine 30 mg Filmtablette und eine 15 mg Placebo-Filmtablette) einmal täglich (OD), oral • Fezolinetant 45 mg (eine 30 mg und eine 15 mg Filmtablette) OD, oral • Placebo: zwei Filmtabletten (30 mg und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral <p>Die Patientinnen wurden bis zu 35 Tage vor der Randomisierung untersucht. Die Einwilligung zur Studie wurde vor der Randomisierung und vor der Durchführung aller studienbezogenen Verfahren eingeholt. Die Patientinnen erhielten das Studienmedikament in Form eines Kits, das entweder Fezolinetant oder Placebo enthielt. Die Einnahme des Studienmedikaments erfolgte morgens mit einem Glas Leitungswasser. Die erste Einnahme des Studienmedikaments erfolgte an Tag 1 (Visite 2) im Studienzentrum unter Aufsicht des Studienpersonals. An den Tagen, an denen Studienvisiten stattfanden, erfolgte die Einnahme des Studienmedikaments am Studienort unter Aufsicht des Studienpersonal nach der Entnahme von Blutproben. An allen anderen Tagen während des Behandlungszeitraums wurden die Patientinnen angewiesen, ihre Dosis des Studienmedikaments morgens zu Hause mit Wasser einzunehmen. Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Patientin die vergessene Dosis auslassen und mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren. Eine Erhöhung und Verringerung der Dosis waren nicht zulässig.</p> <p>Medikamente zur Behandlung von VMS (einschließlich verschreibungspflichtiger Medikamente, rezeptfreier und pflanzlicher), die in den zwölf Monaten vor der Untersuchung eingenommen wurden, sowie andere Medikamente, die 90 Tage vor der Screening-Visite und bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Behandlungszeitraum) eingenommen wurden, wurden in dem entsprechenden elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) als vorherige Medikation dokumentiert. Medikamente, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zur letzten studienbezogenen Aktivität eingenommen wurden, wurden im entsprechenden CRF als Begleitmedikation dokumentiert. Vorherige Medikationen und Begleitmedikationen, die dokumentiert werden mussten, waren unter anderem: Vitamine, pflanzliche Vitamine, pflanzliche Heilmittel (z. B. Johanniskraut, Baldrian), rezeptfreie und verschreibungspflichtige Medikamente. Die Patientinnen wurden angewiesen, keine Begleitmedikamente einzunehmen, ohne Rücksprache mit dem Prüfarzt oder Studienkoordinator zu halten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für Patientinnen mit vorheriger HT galt, dass die Therapie seit mindestens folgenden Zeiträumen vor dem Screening abgesetzt sein musste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Woche oder länger für vaginale Hormonprodukte (z. B. Ringe, Cremes, Gele und Einlagen); • Vier Wochen oder länger für frühere transdermale Östrogen- oder Östrogen/ Gestagen-Produkte; • Acht Wochen oder länger bei vorheriger oraler Östrogen- und/ oder Gestagentherapie; • Acht Wochen oder länger bei vorheriger intrauteriner Gestagentherapie; • Drei Monate oder länger bei vorheriger Gestagen-Implantat-Therapie und alleiniger Östrogen-Injektionstherapie; • Sechs Monate oder länger bei vorheriger Östrogenpellettherapie oder Gestageninjektionstherapie. <p>Die folgenden Medikamente und Therapien waren während der gesamten Studie nicht erlaubt (ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten studienbezogenen Aktivität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von hormonellen Medikamenten wie die HT oder hormonelle Verhütung oder jegliche Behandlung von VMS (verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzlich). • Forschungsprodukte, die in dem Land, in dem die Versuchsperson eingeschrieben ist, nicht für eine Indikation zugelassen sind. • Starke oder mäßige CYP1A2-Inhibitoren.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	<p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 - Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 <p>Wichtigster Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Mittlere Veränderung der von den Patientinnen berichteten Schlafstörungen anhand der Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Form 8b (PROMIS SD SF 8b) Gesamt-Score von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Weitere Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion ($\geq 50\%$ und 100%) der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline bis Woche 24 (deskriptiv) - Mittlerer Score des PGI-C VMS von Baseline zu jeder Visite (Woche 4, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von milden, moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion der Häufigkeit von milden, moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion ($\geq 75\%$ und $\geq 90\%$) der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100%) der Häufigkeit von milden, moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Visite in der Active Treatment Extension Period und der Follow-up Visite - Veränderung der Serumkonzentrationen von Sexualhormonen und Sexualhormon-bindendem Globulin von Baseline bis zu jeder Visite - Veränderung der Serumkonzentrationen von knochenspezifischer Alkalischer Phosphatase, Prokollagen Typ 1 N-terminalen Propeptid und C-terminalen Kollagen-I-Telopeptid von Baseline bis zu jeder Visite - Plasmakonzentration von Fezolinetant und Fezolinetant-Metaboliten ES259564 zu präspezifizierten Zeitpunkten - Mittlere Veränderung des PROMIS SD SF 8b/ Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep-Related Impairment – Short Form 8a (PROMIS SRI SF8a) Gesamt-Scores von Baseline bis zu jeder Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Score des Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD), Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des Menopause-specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) Scores (Total und pro Einzeldomäne) von Baseline bis zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) Gesamt-Scores und der Visual Analogue Scale (VAS) von Baseline bis zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-VMS Scores (pro Domäne) von Baseline bis zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittelwert und mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS jeden Tag in der ersten Woche <p>Verträglichkeits Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit und Schweregrad von AE - Ergebnisse der TVUs und Endometriumbiopsie-Befunde - Veränderung der Vitalparameter von Baseline zu jedem Zeitpunkt: systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen und Pulsfrequenz - Veränderung der EKG-Parameter von Baseline bis zu jedem Zeitpunkt - Veränderung der Laborwerte von Baseline zu den einzelnen Zeitpunkten der Labortests: Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Der Endpunkt "Mittelwert des PGI-C VMS von Baseline bis zu jeder Visite" wurde von den explorativen Endpunkten zu den sekundären Endpunkten umkategorisiert.</p> <p>Begründung: Dieser Endpunkt wurde zu den sekundären Endpunkten verschoben, um als potenzielle Basis für eine ankerbasierte psychometrische Analyse für die klinisch relevante Veränderung der Häufigkeit von VMS im Vergleich zu Baseline zur Verfügung zu stehen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bei einem paarweisen Vergleich mit einem Zweistichproben-t-Test und einem zweiseitigen Alpha von 2,5 %, würden 120 Patientinnen mindestens 79 % statistische Power bieten, um die erwarteten Effektgrößen der primären Endpunkte zu detektieren. Davon ausgehend, dass etwa 20 % der Patientinnen die Behandlung vor Ablauf der zwölf Wochen abbrechen, wurde die Zahl der Patientinnen von 120 auf 150 pro Arm erhöht. Dies sollte die Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte mit ausreichender statistischer Power ermöglichen. Damit ergibt sich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Gesamtstichprobe von 450 Patientinnen randomisiert auf drei Behandlungsarme.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interimsanalyse wurde nicht durchgeführt.</p> <p>Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der informierten Einwilligung • Lost-to Follow-up (Patientin ist nicht zu Nachbeobachtungsterminen erschienen) • Wenn es aus Sicherheitsgründen (nach Meinung des Prüfarztes) im besten Interesse der Patientin war, dass sie aus der Studie ausscheidet • Entwicklung einer akuten oder chronischen Begleiterkrankung, die die gleichzeitige Behandlung mit einer im Rahmen der Studie nicht erlaubten Therapie erforderte • Entwicklung von Krampfanfällen oder anderen krampfartigen Störungen • Aufhebung des Randomisierungscode während der Verabreichung des Prüfpräparates durch den Prüfarzt oder ein Mitglied des Standortpersonals. Wenn der Code vom Sponsor zum Zweck der Sicherheitsberichterstattung oder der Analyse eines frühen Zeitpunkts gebrochen wurde, konnte die Patientin in der Studie verbleiben • Bestätigte (innerhalb von 72 Stunden nach Mitteilung des Testergebnisses) Abnahme der Thrombozytenzahl unter 75.000 mm^3, die sich nach sieben Tagen nicht normalisierte oder Abnahme der Thrombozytenzahl unter 50.000 mm^3 • Entwicklung einer schweren hepatischen Laboranomalie, definiert als ALT oder AST $> 8 \times \text{ULN}$ • Bestätigte (innerhalb von 72 Stunden nach Mitteilung des Testergebnisses) schwere hepatische Anomalie, definiert als eine der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST $> 5 \times \text{ULN}$ für mehr als zwei Wochen ○ ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ und TBL $> 2 \text{ ULN}$ oder INR $> 1,5 \times \text{ULN}$ und INR $> 1,5$ ○ ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Eosinophilie (> 5 % Anstieg gegenüber der Baseline)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patientin wurde schwanger • Ergebnisse der Kategorie zwei einer sekundären oder tertiären Endometriumbiopsie-Diagnose <p>Es mussten alle zumutbaren Anstrengungen unternommen werden, um jede Patientin zu kontaktieren, die im Laufe der Studie nicht mehr zu Nachbeobachtungsterminen erschien, um studienbezogene Beurteilungen abzuschließen, ausstehende Daten zu erfassen und das Studienmedikament zurückzufordern.</p> <p>Wenn ein Prüfarzt beabsichtigte, die Teilnahme an der Studie zu beenden, musste er den Sponsor unverzüglich darüber informieren. Der Sponsor konnte die Studie oder einen Behandlungsarm vorzeitig beenden, vorausgesetzt, die beabsichtigte Beendigung wurde vorher schriftlich mitgeteilt. Eine Vorankündigung war nicht erforderlich, wenn die Studie aus Sicherheitsgründen abgebrochen wurde. Wenn der Sponsor die Studie aus Sicherheitsgründen abbrach, musste er den Prüfarzt unverzüglich benachrichtigen und anschließend eine schriftliche Anweisung für den Abbruch der Studie abgeben.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch eine Interactive Response Technology (IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte nach Block-Randomisierungsschema stratifiziert nach Raucherstatus als Raucherin (derzeitige Raucherin) oder Nichtraucherin (ehemalige Raucherin oder Patientin, die noch nie geraucht hat).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Geheimhaltung der Randomisierung wurde durch folgende Maßnahmen im Laufe der Studie sichergestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identische Darreichungsform und Verpackung von Fezolinetant und Placebo • Behandelnde und behandelte Personen blieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet • Zuteilung der Medikation und des Placebos durch IRT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Der Randomisierungsplan wurde durch einen unabhängigen unverblindeten Statistiker erstellt. Die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte durch IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a. Verblindet b. Verblindet c. Verblindet Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant war identisch mit dem des Placebos, die Prüfpräparate waren also äußerlich nicht unterscheidbar.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfpräparate wurden beide in Blisterhüllen verpackt. Sowohl die Filmtabletten selbst als auch die Verpackung von Fezolinetant waren äußerlich identisch mit denen des Placebos. Beide Präparate wurden einmal täglich oral mit einem Glas Wasser bei Raumtemperatur eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse der co-primären Endpunkte: VMS-Häufigkeit und VMS-Schwere Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit prozentualer Reduktion um 100 %, ≥ 75 % und ≥ 50 % der durchschnittlichen täglichen Häufigkeit von moderaten und schweren Hitzewallungen gegenüber dem Baselinewert sowie Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\leq 0,45$ Punkte, entsprechend 15 % der maximalen VMS-Schwere von drei Punkten (Skala von 0-3) des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p> <p>Analyse sekundärer Endpunkte</p> <p><i>PGI-C VMS</i></p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung gegenüber dem Beginn der Behandlung angegeben. Ein Ansprechen lag bei Patientinnen mit einer Bewertung in den Kategorien „viel besser“ und „moderat besser“ vor. Kein Ansprechen lag für die Kategorien „etwas besser“, „keine Veränderung“, „etwas schlechter“, „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ vor. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p><i>PROMIS SD SF 8b</i></p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\geq 4,8$ Punkte) der Schlafstörungen gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Durchgeführte Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raucherstatus (Raucherin, Nichtraucherin) - Ethnizität (afroamerikanisch vs. nicht-afroamerikanisch, asiatisch vs. nicht-asiatisch, weiß vs. nicht-weiß) - BMI ($\geq 18,5$ kg/ m² bis < 25 kg/ m², ≥ 25 kg/ m² bis < 30 kg/ m², ≥ 30 kg/ m²) - Alter (< 55, ≥ 55)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierung im Zusammenhang mit COVID-19 (bevor die Rekrutierung pausiert wurde vs. nachdem die Rekrutierungspause aufgehoben wurde) - nicht dargestellt, da für die Nutzenbewertung als nicht relevant angesehen - Geographische Region (Europa, andere) – posthoc analysiert - Isolierte nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (ja, nein) - posthoc analysiert - Nicht-alkoholische Steatohepatitis (ja, nein) - posthoc analysiert <p>Teilweise erfolgte zur Darstellung im Dossier eine Vereinheitlichung der Subgruppenkategorien, um eine konsistente Ergebnisdarstellung mit den Studien SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT zu gewährleisten. Siehe dazu die Beschreibung der Methodik im Hauptteil des Dokuments.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-104
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Fezolinetant 45 mg: 176 Fezolinetant 30 mg ^b : 176 Placebo: 175 b) Fezolinetant 45 mg: 174 Fezolinetant 30 mg ^b : 173 Placebo: 175 c) Fezolinetant 45 mg: 142 (ITT Analysis Set) Placebo: 148 (ITT Analysis Set)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>In der mit Fezolinetant 45 mg behandelten Gruppe (n=176) erhielten 174 Patientinnen die Behandlung, zwei Patientinnen erhielten keine Behandlung. Von den 174 Patientinnen, die eine Behandlung mit Fezolinetant erhielten, brachen 30 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=9) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=3) - Abweichung vom Protokoll (n=4) - Einwilligung widerrufen (n=12) - Anderes (n=2) <p>In der mit Fezolinetant 30 mg^b behandelten Gruppe (n=176) erhielten 173 Patientinnen die Behandlung, drei Patientinnen erhielten keine Behandlung. Von den 173 Patientinnen, die eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit Fezolinetant erhielten, brachen 50 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=13) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=5) - Abweichung vom Protokoll (n=3) - Einwilligung widerrufen (n=25) - Anderes (n=4) <p>In der mit Placebo behandelten Gruppe (n=175) erhielten 175 Patientinnen Placebo. Von diesen 175 Patientinnen brachen 23 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=9) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=3) - Abweichung vom Protokoll (n=0) - Einwilligung widerrufen (n=9) - Anderes (n=2) <p>Nicht kontrollierte Verlängerungsphase:</p> <p>Für die nicht kontrollierte Verlängerungsphase wurden die 152 Patientinnen, die die Behandlung mit Placebo abschlossen, wiederum auf zwei Behandlungsarme mit Fezolinetant randomisiert: 76 Patientinnen in den Arm mit 45 mg Fezolinetant und 76 Patientinnen in den Arm mit 30 mg Fezolinetant.</p> <p>Von den 76 Patientinnen, die eine Behandlung mit 45 mg Fezolinetant erhielten, brachen 9 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=2) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=1) - Abweichung vom Protokoll (n=0) - Einwilligung widerrufen (n=5) - Anderes (n=1) <p>Von den 76 Patientinnen, die eine Behandlung mit 30 mg^b Fezolinetant erhielten, brachen 14 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=2) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=1) - Abweichung vom Protokoll (n=0) - Einwilligung widerrufen (n=9) - Anderes (n=2) <p>Darstellung im Dossier</p> <p>Im Dossier werden nur die Patientinnen dargestellt, die 45 mg Fezolinetant oder Placebo erhalten haben und die nicht für eine HT in Frage kommen.</p> <p>In der mit Fezolinetant 45 mg behandelten Gruppe (n=143) erhielten 142 Patientinnen die Behandlung, eine Patientin erhielt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		keine Behandlung. Von den 142 Patientinnen, die eine Behandlung mit Fezolinetant erhielten, brachen 8 Patientinnen die Studie ab: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=2) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=0) - Abweichung vom Protokoll (n=3) - Einwilligung widerrufen (n=2) - Anderes (n=1) In der mit Placebo behandelten Gruppe (n=148) erhielten 148 Patientinnen Placebo. Von diesen Patientinnen brachen 19 Patientinnen die Studie ab: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=9) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=2) - Abweichung vom Protokoll (n=0) - Einwilligung widerrufen (n=7) - Anderes (n=1)
14	Aufnahme/ Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	11. Juli 2019 (Beginn der Screeningperiode) bis 11. August 2021 (Datum der letzten Erhebung)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>b: die Daten der Patientinnen aus der 30 mg Dosierung werden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen</p> <p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CYP1A2: Cytochrom P450 1A2; DBL: Direktes Bilirubin; eCRF: elektronisches Fallberichtsformular; ED: Early Discontinuation; EOT: End of Treatment; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; HT: Hormontherapie; INR: International Normalized Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat, MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe; OD: Einmal täglich; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep-Related Impairment – Short Form 8a; SAE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (engl. Serious Adverse Event); TBL: Gesamtbilirubin; TVU: Transvaginale Ultraschalluntersuchung; ULN: Obere Grenze der Norm; VAS: Visual Analogue Scale; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

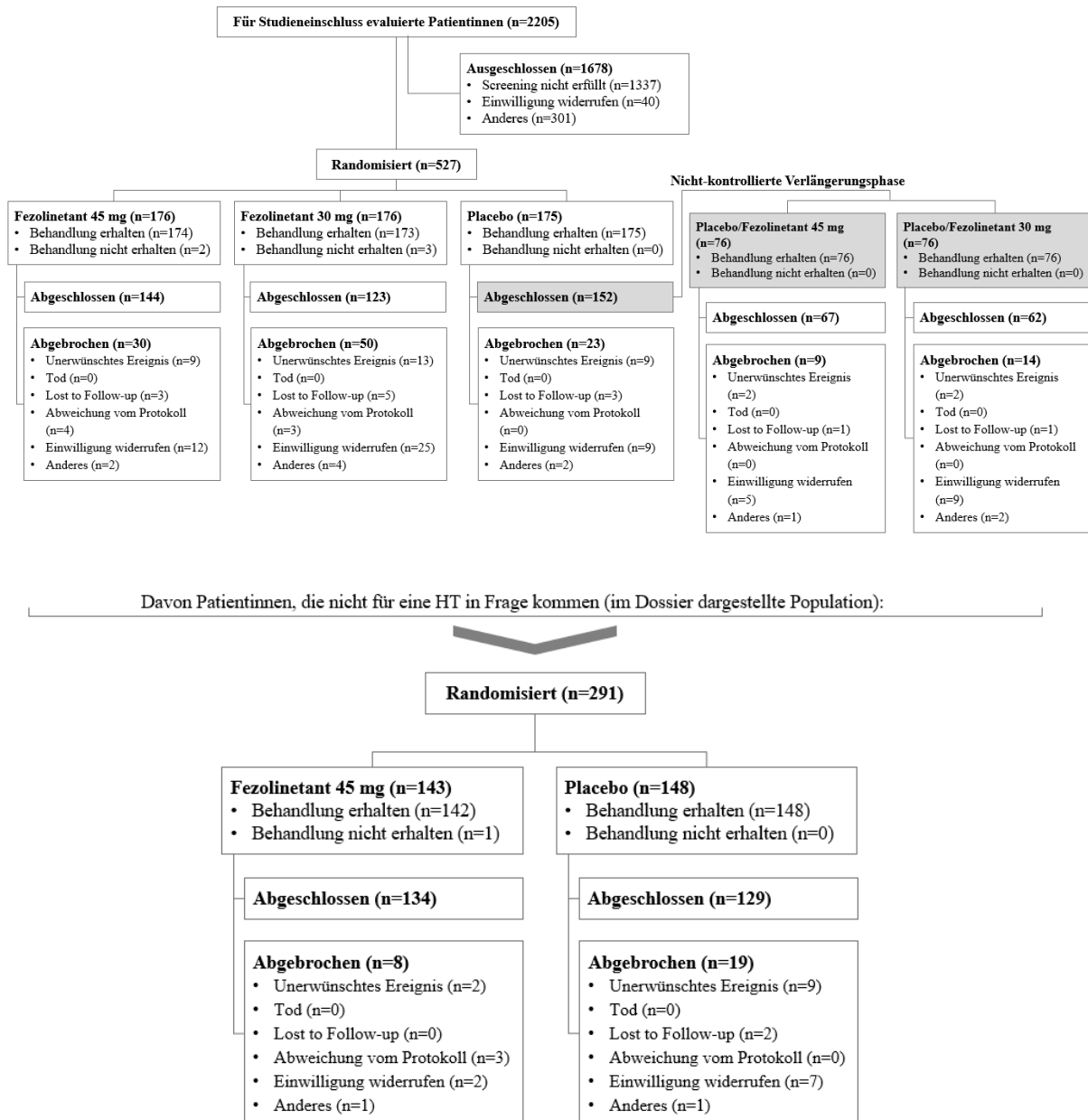


Abbildung 4-104: Darstellung des Patientenflusses der Studie SKYLIGHT-1

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SKYLIGHT-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant, zur Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren Vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign, Zuteilungsverhältnis 1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Substantial Amendment 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Studientitel wurde aktualisiert, um deutlich zu machen, dass es sich bei der zweiten Phase der Studie um eine nicht kontrollierte Verlängerungsphase handelte. - Begründung: Der Titel wurde überarbeitet, um das aktualisierte Studiendesign widerzuspiegeln, das nach Rückmeldung der Gesundheitsbehörde beschlossen wurde. - Die Zahl der zu rekrutierenden Patientinnen wurde von 300 auf 450 erhöht, und die Parameter zur Rechtfertigung des Stichprobenumfangs wurden aktualisiert, um eine mögliche Abbruchquote von 20 % zu reflektieren (statt einer Quote von 32 %). - Begründung: Diese Änderung wurde vorgenommen, da ein zusätzlicher Studienarm (eine zweite Dosis des Studienmedikaments) hinzugefügt wurde. - Ein zusätzlicher Behandlungsarm wurde hinzugefügt, der eine 45 mg Dosis Fezolinetant enthielt. - Begründung: Diese Überarbeitungen wurden vorgenommen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant besser beurteilen zu können. - Der Zeitplan für die Untersuchungen wurde aktualisiert und umfasste nun eine Mammographie in Woche 52/ End of Treatment-/ Early Discontinuation-Visite und eine Endometriumbiopsie nach Abbruch der Studie. - Begründung: Diese Änderung erfolgte in Einklang mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde, dass Frauen dieser Population eine routinemäßige Screening-Mammographie nach dem örtlichen Versorgungsstandard angeboten werden sollte. - Das serologische Screening-Panel wurde aktualisiert und umfasste nun auch Tests auf Antikörper gegen das Hepatitis B Antigen und Kernantigen. - Begründung: Diese Änderung diente der Ermittlung des Hepatitis-B-Serologiestatus‘ beim Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Die Dosis-Rationale wurde mit zusätzlichen Informationen über die Studie ESN364_HF_205 sowie Ergebnissen hinsichtlich des Potenzials für arzneimittelinduzierte Leberschäden aktualisiert. - Begründung: Diese Änderungen wurden vorgenommen, um die Ergänzung der Fezolinetant 45 mg Dosierungsgruppe in dieser Studie zu unterstützen. - Die Zeitspanne vor dem Screening, in der eine normale/negative oder klinisch nicht relevante Mammographie durchgeführt worden sein musste, wurde auf einen Zeitraum von zwölf Monaten vor Beginn der Studie erhöht. - Begründung: Mit dieser Überarbeitung wurde der Zeitpunkt des Mammographie-Screenings an die klinisch akzeptierte Praxis angepasst. - Ergänzung um zwei zusätzliche Studienvisiten (2b und 5b). - Begründung: Diese Visiten wurden in Einklang mit den Empfehlungen der Gesundheitsbehörde eingeführt, um zusätzliche klinische Labor- und Urinuntersuchungen zu den Vasomotorischen Symptom (VMS)-Tagebüchern, der gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten und unerwünschten Ereignissen zu ermöglichen. - Die Abschnitte über den Zeitplan der Untersuchungen und die Bewertung der Pharmakokinetik wurden aktualisiert, sodass bei Patientinnen mit Anzeichen für erhöhte Transaminasen auch Blutentnahmen für pharmakokinetische Analysen durchgeführt wurden, wenn sie zu einer erneuten Blutentnahme zur Untersuchung auf hepatische Anomalien zurückkehrten. - Begründung: Diese Änderung erfolgte in Einklang mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde, für Patientinnen mit Anzeichen für erhöhte Transaminasen eine zusätzliche pharmakokinetische Probe zu entnehmen. Diese Probe wurde für mögliche Analysen auf der Grundlage der klinischen Ergebnisse der Patientinnen aufbewahrt. - Es wurden Details für die Meldung von arzneimittelinduzierten Leberschäden hinzugefügt und es wurde klargestellt, dass solche Ereignisse als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Event, SAE) zu kennzeichnen sind. - Begründung: Diese Überarbeitung erfolgte in Einklang mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde zur Klärung der SAE-Meldepflichten im Zusammenhang mit arzneimittelinduzierten Leberschäden. - Die statistische Analyse wurde aktualisiert, um die Einbeziehung einer zweiten Dosierungskohorte zu berücksichtigen. - Begründung: Die Hinzufügung einer dritten Kohorte machte es erforderlich, diese Änderungen vorzunehmen, um einen geeigneten statistischen Ansatz zu verwenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="676 309 954 338"><u>Substantial Amendment 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="676 344 1385 651">- Das Einschlusskriterium Nr. 4 wurde aktualisiert, um das Kriterium mit oder ohne Hysterektomie aus den Screening-Kriterien für bilaterale Oophorektomie zu streichen. Die Einschlusskriterien Nr. 8 und Nr. 10 wurden angepasst, um Patientinnen, die eine Hysterektomie hatten, auszuschließen. Einschlusskriterium Nr. 9 wurde aktualisiert, sodass die beim Screening entnommene Endometriumbiopsie als auswertbar gelten musste; dieses Kriterium galt nun für alle Patientinnen. <li data-bbox="676 658 1385 792">- Begründung: Diese Einschlusskriterien wurden aktualisiert, um sicherzustellen, dass nur Patientinnen mit einer Gebärmutter und einer auswertbaren Screening-Endometriumbiopsie in die Studie aufgenommen wurden. <li data-bbox="676 799 1385 1144">- Das Protokoll wurde um alternative Maßnahmen ergänzt, die aufgrund von Standortschließungen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie auftraten. Dazu gehörten telemedizinische Konferenzen (per Telefon) und häusliche Pflegedienste und Laboruntersuchungen, die in lokalen Laboren durchgeführt wurden. Bei einer erneuten Untersuchung wurde keine erneute Biopsie benötigt, wenn das Screening aufgrund einer Unterbrechung wegen der COVID-19-Pandemie ausfiel und eine auswertbare Endometriumbiopsie der Patientin vorlag. <li data-bbox="676 1151 1385 1285">- Begründung: Diese Maßnahmen stellten eine Alternative für die Durchführung der Studienvisiten dar, wenn geplante Studienvisiten aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht am klinischen Standort durchgeführt werden konnten. <li data-bbox="676 1292 1385 1532">- Die Ausschlusskriterien Nr. 6 und Nr. 7 wurden aktualisiert, sodass sie für alle Patientinnen galten nicht nur für Patientinnen mit einer Gebärmutter, und die Ausnahme für eine Endometriumdicke von weniger als 4 mm wurde aus Ausschlusskriterium Nr. 7 entfernt. Ausschlusskriterium Nr. 20 wurde hinzugefügt, um Patientinnen auszuschließen, bei denen eine Hysterektomie erfolgt war. <li data-bbox="676 1538 1385 1673">- Begründung: Diese Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, um sicherzustellen, dass nur Patientinnen mit einer Gebärmutter und einer auswertbaren Screening-Endometriumbiopsie in die Studie aufgenommen wurden. <li data-bbox="676 1680 1385 1989">- Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die präziserte, dass die Screening-Endometriumbiopsie auswertbar sein musste. Wiederholungsbiopsien durften nur bei unzureichendem Material oder nicht auswertbaren Biopsien durchgeführt werden, und es war maximal eine Wiederholungsbiopsie während des Screenings erlaubt. Patientinnen wurden auf der Grundlage der primären Diagnose des Endometriums zur Studie zugelassen, aber auch eine zweite und dritte Diagnose wurden berichtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Begründung: Mit dieser Änderung sollte klargestellt werden, dass nur Patientinnen mit einer auswertbaren Screening-Endometriumbiopsie in die Studie aufgenommen wurden. - Suchtanfälligkeit, Depressionen, Schlaflosigkeit und Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen wurden dem Prüfplan als Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest, AESI) hinzugefügt. Die Unerwünschten Ereignisse (engl. Adverse Event, AE) bei erhöhten Werten des Lebertests wurden präzisiert. - Begründung: Diese AESI wurden auf Ersuchen der Europäischen Arzneimittel-Agentur hinzugefügt. Das Kriterium der erhöhten Werte des Lebertests wurde aus diesem Abschnitt entfernt, da es im Abschnitt Laboranalyse zu finden war. - Die Ergebnisse einer zweiten oder dritten Screening-Endometriumbiopsie der Kategorie 2 wurden in die Liste der Gründe für den Abbruch der Studie aufgenommen. - Begründung: Klarstellung, dass Patientinnen aus dem Programm genommen werden mussten, wenn die Ergebnisse der zweiten oder dritten Screening-Endometriumbiopsie ein Ergebnis der Kategorie 2 aufwiesen. - Der Endpunkt "Mittelwert des Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms (PGI-C VMS) von Baseline bis zu jeder Visite" wurde von den explorativen Endpunkten zu den sekundären Endpunkten umkategorisiert. Die Abschnitte 7.4.2.2. Sekundäre Endpunkte und 7.4.3 Explorative Endpunkte wurden aktualisiert, um die PGI-C VMS-Analyse in Abschnitt 7.4.2.2 zu verschieben. - Begründung: Dieser Endpunkt wurde zu den sekundären Endpunkten verschoben, um als potenzielle Basis für eine ankerbasierte psychometrische Analyse für die klinisch relevante Veränderung der Häufigkeit von VMS im Vergleich zu Baseline zur Verfügung zu stehen. Die Abschnitte 7.4.2.2 und 7.4.3 wurden überarbeitet, um einen Satz, der sowohl den PGI-C als auch den Patient Global Impression of Severity (PGI-S) umfasst, in zwei Sätze aufzuteilen: einen für den PGI-C und einen für den PGI-S. - Hinzufügung einer Formulierung zur Übermittlung über die Einhaltung der Führung des VMS-Tagebuchs an die Studienstandorte. - Begründung: Diese Formulierung wurde hinzugefügt, um den Schwellenwert zur Einhaltung der Vorschriften für Standorte festzulegen, bei dem eine zusätzliche Nachschulung und Dokumentation der Patientinnen erforderlich war, weil die Tagebucheinträge nicht wie vorgeschrieben ausgefüllt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<p>Die Einschlusskriterien für die Studie SKYLIGHT-2 waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine vom institutionellen Prüfungsausschuss oder der unabhängigen Ethikkommission genehmigte schriftliche Einverständniserklärung und eine Erklärung zum Schutz der Privatsphäre gemäß den nationalen Vorschriften müssen vor allen studienbezogenen Verfahren von Studienteilnehmerinnen eingeholt werden. 2. Die Studienteilnehmerin ist weiblich, und zum Zeitpunkt der Screening-Visite ≥ 40 Jahre und ≤ 65 Jahre alt. 3. Die Studienteilnehmerin muss einen Body Mass-Index von $\geq 18 \text{ kg/ m}^2$ und $\leq 38 \text{ kg/ m}^2$ haben. 4. Die Studienteilnehmerin muss eine Behandlung oder Linderung von VMS im Zusammenhang mit der Menopause anstreben und zum Zeitpunkt des Screenings nach einem der folgenden Kriterien als menopausal eingestuft sein: <ol style="list-style-type: none"> a. Spontane Amenorrhoe für \geq zwölf aufeinanderfolgende Monate b. Spontane Amenorrhoe seit \geq sechs Monaten mit biochemischem Kriterium der Menopause (Follikelstimulierendes Hormon [FSH] $> 40 \text{ IU/ L}$) c. Beidseitige Oophorektomie \geq sechs Wochen vor der Screening-Visite 5. Die Studienteilnehmerin hat im Durchschnitt mindestens sieben bis acht moderate bis schwere VMS pro Tag in den letzten zehn Tagen vor der Randomisierung oder 50 - 60 pro Woche. 6. Die Studienteilnehmerin befindet sich in einem guten allgemeinen Gesundheitszustand, der auf der Grundlage der Anamnese, einschließlich einer bimanuellen klinischen Beckenuntersuchung und einer klinischen Brustuntersuchung ohne relevante klinische Befunde, die bei der Screening-Visite durchgeführt wurde; die hämatologischen und biochemischen Parameter, die Pulsfrequenz und/ oder der Blutdruck und das EKG liegen innerhalb des Referenzbereichs für die untersuchte Population, oder zeigen keine klinischen Auffälligkeiten nach Einschätzung des Prüfarztes. 7. Die Studienteilnehmerin besitzt dokumentierte Ergebnisse von einer klinisch unauffälligen Mammographie, die bei der Screening-Visite oder innerhalb von zwölf Monaten vor Studienbeginn durchgeführt wurde. 8. Die Studienteilnehmerin ist mit einer transvaginalen Ultraschalluntersuchung (TVU) beim Screening und in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 52 (End of Treatment [EOT]-Visite oder beim frühzeitigen Studienabbruch eine Early Discontinuation [ED]-Visite) einverstanden.</p> <p>9. Die Studienteilnehmerin ist mit einer endometrialen Biopsie beim Screening und in Woche 52 einverstanden. Dies gilt für bei Studienteilnehmerinnen mit Uterusblutungen und für Studienteilnehmerinnen, die vor Abschluss der Studie aus der Studie ausscheiden. Die beim Screening gewonnene endometrialen Biopsie muss als auswertbar betrachtet werden.</p> <p>10. Die Studienteilnehmerin besitzt dokumentierte Ergebnisse über normale oder, nach Einschätzung des Prüfarztes, klinisch nicht relevante Werte beim Papanicolaou-Abstrich (oder einem ähnlichen Test der Zervix Zytologie), der innerhalb von zwölf Monaten vor Studienbeginn durchgeführt wurde.</p> <p>11. Die Studienteilnehmerin muss einen negativen Schwangerschaftstest bei der Screening-Visite aufweisen.</p> <p>12. Die Studienteilnehmerin muss einen negativen serologischen Test (das heißt, negatives Hepatitis-B-Oberflächenantigen, negativer Hepatitis-C-Virus-Antikörper und negative Antikörper gegen das humane Immundefizienz-Virus) bei der Screening-Visite aufweisen.</p> <p>13. Die Studienteilnehmerin nimmt nicht an weiteren Interventionsstudie teil.</p> <p>Die Ausschlusskriterien für die Studie SKYLIGHT-2 waren:</p> <p>1. Die Studienteilnehmerin verwendet eine nicht erlaubte Therapie (starke oder mäßige Cytochrom P450 1A2 [CYP1A2]-Inhibitoren, HT, hormonelle Verhütungsmittel oder eine Behandlung für VMS [verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzliche Mittel]) oder ist nicht bereit, diese Medikamente über den Studienzeitraum abzusetzen.</p> <p>2. Der Studienteilnehmerin kann innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening Drogenmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit nachgewiesen werden.</p> <p>3. Bei der Studienteilnehmerin wurde ein maligner Tumor festgestellt (mit Ausnahme eines Basalzellkarzinoms).</p> <p>4. Der systolische Blutdruck der Studienteilnehmerin ist ≥ 130 mmHg oder der diastolische Blutdruck ist ≥ 80 mmHg, basierend auf dem Durchschnitt von zwei bis drei Messwerten bei mindestens zwei verschiedenen Gelegenheiten innerhalb der Screeningperiode. Studienteilnehmerinnen, die die Kriterien nicht erfüllen, können nach Ermessen des Prüfarztes nach Einleitung oder Überprüfung von blutdrucksenkenden Maßnahmen erneut</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>untersucht werden. Studienteilnehmerinnen mit Bluthochdruck in der Anamnese können nach Ermessen des Prüfarztes in die Studie aufgenommen werden, wenn sie medizinisch unbedenklich (stabil und einwilligungsfähig) sind.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Die Studienteilnehmerin hat eine schwere Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Arzneimitteln im Allgemeinen, einschließlich des Studienmedikaments und seiner Hilfsstoffe. 6. Die Studienteilnehmerin hat ein inakzeptables Ergebnis bei der TVU-Untersuchung beim Screening, d. h., die gesamte Länge der Gebärmutterhöhle kann nicht dargestellt werden oder ein klinisch relevanter Befund liegt vor. 7. Die Studienteilnehmerin hat eine Endometriumbiopsie, die das Vorhandensein eines pathologisch proliferativen Endometriums, Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom oder andere klinisch relevanter Befunde nach Ansicht des Prüfarztes beim Screening nachweisen. 8. Die Studienteilnehmerin hat innerhalb der letzten sechs Monate eine nicht diagnostizierte Gebärmutterblutung gehabt. 9. Die Studienteilnehmerin hat eine Vorgeschichte von Krampfanfällen oder anderen krampfartigen Störungen. 10. Die Studienteilnehmerin leidet an einem medizinischen Zustand oder einer chronischen Erkrankung (einschließlich neurologischer [einschließlich kognitiver], hepatischer, renaler, kardiovaskulärer, gastrointestinaler, pulmonaler [z. B., mittelschweres Asthma], endokriner oder gynäkologischer Erkrankungen) oder einer malignen Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. 11. Die Studienteilnehmerin hat eine aktive Lebererkrankung, Gelbsucht, erhöhte Leber-Aminotransferasen (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]), erhöhtes Gesamtbilirubin (TBL) oder direktes Bilirubin (DBL), erhöhtes International Normalized Ratio (INR) oder erhöhte alkalische Phosphatase (ALP). Studienteilnehmerinnen mit leicht erhöhtem ALT oder AST bis zum 1,5-fachen der oberen Grenze der Norm (ULN) können aufgenommen werden, wenn Gesamtbilirubin und DBL normal sind. Studienteilnehmerinnen mit leicht erhöhtem ALP (bis zum 1,5-fachen ULN) können aufgenommen werden, wenn eine cholestatische Lebererkrankung ausgeschlossen ist und keine andere Ursache als eine Fettleber diagnostiziert wurde. Studienteilnehmerinnen mit Gilbert-Syndrom und erhöhtem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>TBL können eingeschlossen werden, solange DBL, Hämoglobin und Retikulozyten normal sind.</p> <p>12. Die Studienteilnehmerin hat ein Kreatinin > 1,5 x ULN oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach dem Modification of Diet in Renal Disease Formela ≤ 59 mL/ min pro 1,73 m² zum Zeitpunkt der Screening-Visite.</p> <p>13. Die Studienteilnehmerin hat einen Suizidversuch unternommen oder suizidales Verhalten bzw. Suizidgedanken innerhalb der letzten zwölf Monate gezeigt (Antwort "ja" auf die Fragen 4 oder 5 auf der Columbia-Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS]), oder weist nach Ansicht des Prüfarztes ein erhebliches Selbstmordrisiko auf zum Zeitpunkt der Visite 2 (Randomisierung).</p> <p>14. Die Studienteilnehmerin hat bereits an einer klinischen Studie mit Fezolinetant teilgenommen.</p> <p>15. Die Studienteilnehmerin nimmt gleichzeitig an einer anderen Interventionsstudie teil, oder hat innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening an einer Interventionsstudie teilgenommen. Oder die Studienteilnehmerin hat innerhalb von 28 Tagen oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor dem Screening ein Prüfpräparat erhalten.</p> <p>16. Die Studienteilnehmerin ist nicht in der Lage oder nicht willens, die Studienverfahren durchzuführen.</p> <p>17. Kriterium wurde entfernt</p> <p>18. Kriterium wurde entfernt</p> <p>19. Die Studienteilnehmerin leidet an einem Zustand, der sie nach Ansicht des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet macht.</p> <p>20. Die Studienteilnehmerin hatte eine teilweise oder vollständige Hysterektomie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Astellas Pharma Global Development Inc. 1 Astellas Way Northbrook, IL 60062, US</p> <p>Diese Studie wurde an 91 Studienzentren in sieben Ländern durchgeführt: Vereinigte Staaten, Kanada, Spanien, Polen, Lettland, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, Polen.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung der Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fezolinetant 30 mg^b (eine 30 mg Filmtablette und eine 15 mg Placebo-Filmtablette) einmal täglich (OD), oral • Fezolinetant 45 mg (eine 30 mg und eine 15 mg Filmtablette) OD, oral • Placebo: zwei Filmtabletten (30 mg und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Patientinnen wurden bis zu 35 Tage vor der Randomisierung untersucht. Die Einwilligung zur Studie wurde vor der Randomisierung und vor der Durchführung aller studienbezogenen Verfahren eingeholt. Die Patientinnen erhielten das Studienmedikament in Form eines Kits, das entweder Fezolinetant oder Placebo enthielt. Die Einnahme des Studienmedikaments erfolgte morgens mit einem Glas Leitungswasser. Die erste Einnahme des Studienmedikaments erfolgte an Tag 1 (Visite 2) im Studienzentrum unter Aufsicht des Studienpersonals. An den Tagen, an denen die Studie durchgeführt wurde, erfolgte die Einnahme des Studienmedikaments am Studienort unter Aufsicht des Studienpersonal nach der Entnahme von Blutproben. An allen anderen Tagen während des Behandlungszeitraum wurden die Patientinnen angewiesen, ihre Dosis des Studienmedikaments morgens zu Hause mit Wasser einzunehmen. Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Patientin die vergessene Dosis auslassen und mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren. Eine Erhöhung und Verringerung der Dosis waren nicht zulässig.</p> <p>Medikamente zur Behandlung von VMS, die in den zwölf Monaten vor der Untersuchung eingenommen wurden, sowie andere Medikamente, die 90 Tage vor der Screening-Visite und bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Behandlungszeitraum) eingenommen wurden, werden in dem entsprechenden elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) als vorherige Medikation dokumentiert. Medikamente, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zur letzten studienbezogenen Aktivität eingenommen wurden, werden im entsprechenden CRF als Begleitmedikation dokumentiert. Vorherige Medikationen und Begleitmedikationen, die dokumentiert werden müssen, sind unter anderem: Vitamine, pflanzliche Vitamine, pflanzliche Heilmittel (z. B. Johanniskraut, Baldrian), rezeptfreie und verschreibungspflichtige Medikamente. Die Patientinnen werden angewiesen, keine Begleitmedikamente einzunehmen, ohne Rücksprache mit dem Prüfarzt oder Studienkoordinator zu halten.</p> <p>Für Patientinnen mit vorheriger HT gilt, dass die Therapie seit mindestens folgenden Zeiträumen vor dem Screening abgesetzt sein muss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Woche oder länger für vaginale Hormonprodukte (z. B. Ringe, Cremes, Gele und Einlagen); • Vier Wochen oder länger für frühere transdermale Östrogen- oder Östrogen/ Gestagen-Produkte; • Acht Wochen oder länger bei vorheriger oraler Östrogen- und/ oder Gestagetherapie;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Acht Wochen oder länger bei vorheriger intrauteriner Gestagentherapie; • Drei Monate oder länger bei vorheriger Gestagen-Implantat-Therapie und alleiniger Östrogen-Injektionstherapie; • Sechs Monate oder länger bei vorheriger Östrogenpellettherapie oder Gestageninjektionstherapie. <p>Folgende Medikamente und Therapien durften während der gesamten Studie nicht eingenommen werden (ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten studienbezogenen Aktivität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von hormonellen Medikamenten wie HT oder hormonelle Verhütung oder jegliche Behandlung von VMS (verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzlich). • Forschungsprodukte, die in dem Land, in dem die Versuchsperson eingeschrieben ist, nicht für eine Indikation zugelassen sind. • Starke oder mäßige CYP1A2-Inhibitoren.
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 - Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 <p>Wichtigster Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Mittlere Veränderung der von den Patientinnen berichteten Schlafstörungen anhand der Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b (PROMIS SD SF 8b) Gesamt-Score von Baseline bis Woche 12.</p> <p>Weitere Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion ($\geq 50\%$ und 100%) der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Mittlerer Score des PGI-C VMS von Baseline zu jeder Visite (Woche 4, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) - Mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline bis Woche 24 (deskriptiv) <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von milden, moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion der Häufigkeit von milden, moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion ($\geq 75\%$ und $\geq 90\%$) der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere prozentuale Reduktion ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100%) der Häufigkeit von milden, moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12) - Mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Visite in der Extension Period und der Follow-up-Visite - Veränderung der Serumkonzentrationen von Sexualhormonen und Sexualhormon-bindendem Globulin von Baseline bis zu jeder Visite - Veränderung der Serumkonzentrationen von knochenspezifischer Alkalischer Phosphatase, Prokollagen Typ 1 N-terminalen Propeptid und C-terminalen Kollagen-I-Telopeptid von Baseline bis zu jeder Visite - Plasmakonzentration von Fezolinetant und Fezolinetant-Metaboliten ES259564 zu präspezifizierten Zeitpunkten - Mittlere Veränderung des PROMIS SD SF 8b/ Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep-Related Impairment – Short Form 8a (PROMIS SRI SF 8a) Gesamt-Scores von Baseline bis zu jeder Visite - Score des Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD), Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des Menopause-specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) Scores (Total und pro Einzeldomäne) von Baseline bis zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) Gesamt-Scores und der VAS von Baseline bis zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-VMS Scores (pro Domäne) von Baseline bis zu jeder Visite - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 12)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Mittelwert und mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS jeden Tag in der ersten Woche</p> <p>Verträglichkeits Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit und Schweregrad von AE - Ergebnisse der TVUs und Endometriumbiopsie-Befunde - Veränderung der Vitalparameter von Baseline zu jedem Zeitpunkt: systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen und Pulsfrequenz - Veränderung der EKG-Parameter von Baseline bis zu jedem Zeitpunkt - Veränderung der Laborwerte von Baseline zu den einzelnen Zeitpunkten der Labortests: Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Der Endpunkt "Mittelwert des PGI-C VMS von Baseline bis zu jeder Visite" wurde von den explorativen Endpunkten zu den sekundären Endpunkten umkategorisiert.</p> <p>Begründung: Dieser Endpunkt wurde zu den sekundären Endpunkten verschoben, um als potenzielle Basis für eine ankerbasierte psychometrische Analyse für die klinisch relevante Veränderung der Häufigkeit von VMS im Vergleich zu Baseline zur Verfügung zu stehen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bei einem paarweisen Vergleich mit einem Zweistichproben-t-Test und einem zweiseitigen Alpha von 2,5 %, würden 120 Patientinnen mindestens 79 % statistische Power bieten, um die erwarteten Effektgrößen der primären Endpunkte zu detektieren. Davon ausgehend, dass etwa 20 % der Patientinnen die Behandlung vor Ablauf der zwölf Wochen abbrechen, wurde die Zahl der Patientinnen von 120 auf 150 pro Arm erhöht. Dies sollte die Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte mit ausreichender statistischer Power ermöglichen. Damit ergibt sich eine Gesamtstichprobe von 450 Patientinnen randomisiert auf drei Behandlungsarme.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interimsanalyse wurde nicht durchgeführt.</p> <p>Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der informierten Einwilligung • Lost-to Follow-up (Patientin ist nicht zu Nachbeobachtungsterminen erschienen) • Wenn es aus Sicherheitsgründen (nach Meinung des Prüfarztes) im besten Interesse der Patientin war, dass sie aus der Studie ausscheidet • Entwicklung einer akuten oder chronischen Begleiterkrankung, die die gleichzeitige Behandlung mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer im Rahmen der Studie ausgeschlossenen Therapie erforderte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von Krampfanfällen oder anderen krampfartigen Störungen • Aufhebung des Randomisierungscodes während der Verabreichung des Prüfpräparates durch den Prüfarzt oder ein Mitglied des Standortpersonals. Wenn der Code vom Sponsor zum Zweck der Sicherheitsberichterstattung oder der Analyse eines frühen Zeitpunkts gebrochen wurde, konnte die Patientin in der Studie verbleiben • Bestätigte (innerhalb von 72 Stunden nach Mitteilung des Testergebnisses) Abnahme der Thrombozytenzahl unter 75.000 mm^3, die sich nach sieben Tagen nicht normalisierte oder Abnahme der Thrombozytenzahl unter 50.000 mm^3 • Entwicklung einer schweren hepatischen Laboranomalie, definiert als ALT oder AST $> 8 \times \text{ULN}$ • Bestätigte (innerhalb von 72 Stunden nach Mitteilung des Testergebnisses) schwere hepatische Anomalie, definiert als eine der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST $> 5 \times \text{ULN}$ für mehr als zwei Wochen ○ ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ und TBL $> 2 \text{ ULN}$ oder INR $> 1,5 \times \text{ULN}$ und INR $> 1,5$ ○ ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie ($> 5 \%$ Anstieg gegenüber der Baseline) • Die Patientin wurde schwanger • Ergebnisse der Kategorie zwei einer sekundären oder tertiären Endometriumbiopsie-Diagnose <p>Es mussten alle zumutbaren Anstrengungen unternommen werden, um jede Patientin zu kontaktieren, die im Laufe der Studie nicht mehr zu Nachbeobachtungsterminen erschien, um studienbezogene Beurteilungen abzuschließen, ausstehende Daten zu erfassen und das Studienmedikament zurückzufordern.</p> <p>Wenn ein Prüfarzt beabsichtigte, die Teilnahme an der Studie zu beenden, musste er den Sponsor unverzüglich darüber</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		informieren. Der Sponsor konnte die Studie oder einen Behandlungsarm vorzeitig beenden, vorausgesetzt, die beabsichtigte Beendigung wurde vorher schriftlich mitgeteilt. Eine Vorankündigung war nicht erforderlich, wenn die Studie aus Sicherheitsgründen abgebrochen wurde. Wenn der Sponsor die Studie aus Sicherheitsgründen abbrach, musste er den Prüfarzt unverzüglich benachrichtigen und anschließend eine schriftliche Anweisung für den Abbruch der Studie abgeben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch Interactive Response Technology (IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte nach Block-Randomisierungsschema stratifiziert nach Raucherstatus als Raucherin (derzeitige Raucherin) oder Nichtraucherin (ehemalige Raucherin oder Patientin, die noch nie geraucht hat).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Randomisierung wurde durch folgende Maßnahmen im Laufe der Studie sichergestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Identische Darreichungsform und Verpackung von Fezolinetant und Placebo • Behandelnde und behandelte Personen blieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet • Die Zuteilung der Medikation und des Placebos erfolgte durch IRT
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Der Randomisierungsplan wurde durch einen unabhängigen unverblindeten Statistiker erstellt, die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte durch IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a. Verblindet b. Verblindet c. Verblindet Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant waren identisch mit denen des Placebos, die Prüfpräparate waren also äußerlich nicht unterscheidbar.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfpräparate wurden beide in Blisterhüllen verpackt. Sowohl die Filmtabletten selbst als auch die Verpackung von Fezolinetant waren äußerlich identisch mit dem des Placebos. Beide Präparate wurden einmal täglich oral eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse der co-primären Endpunkte: VMS-Häufigkeit und VMS-Schwere Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit prozentualer Reduktion um 100 %, ≥ 75 % und ≥ 50 % der durchschnittlichen täglichen Häufigkeit von moderaten und schweren Hitzewallungen gegenüber dem Baselinewert sowie Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\leq 0,45$ Punkte, entsprechend 15 % der maximalen VMS-Schwere von drei Punkten (Skala von 0-3) des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt. Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p> <p>Analyse sekundärer Endpunkte PGI-C VMS Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung gegenüber dem Beginn der Behandlung angegeben. Ein Ansprechen lag bei Patientinnen mit einer Bewertung in den Kategorien „viel besser“ und „moderat besser“ vor. Kein Ansprechen lag für die Kategorien „etwas besser“, „keine Veränderung“, „etwas schlechter“, „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ vor. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>PROMIS SD SF 8b</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\geq 4,8$ Punkte) der Schlafstörungen gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Durchgeführte Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raucherstatus (Raucherin, Nichtraucherin) - Ethnizität (afroamerikanisch vs. nicht-afroamerikanisch, asiatisch vs. nicht-asiatisch, weiß vs. nicht-weiß) - BMI ($\geq 18,5$ kg/ m² bis < 25 kg/ m², ≥ 25 kg/ m² bis < 30 kg/ m², ≥ 30 kg/ m²) - Alter (< 55, ≥ 55) - Geographische Region (Europa, andere) – posthoc analysiert - Isolierte nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (ja, nein) - posthoc analysiert - Nicht-alkoholische Steatohepatitis (ja, nein) - posthoc analysiert <p>Teilweise erfolgte zur Darstellung im Dossier eine Vereinheitlichung der Subgruppenkategorien, um eine konsistente Ergebnisdarstellung mit den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT zu gewährleisten. Siehe dazu die Beschreibung der Methodik im Hauptteil des Dossiers.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-105
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>a) Fezolinetant 45 mg: 167 Fezolinetant 30 mg^b: 166 Placebo: 168</p> <p>b) Fezolinetant 45 mg: 167</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Fezolinetant 30 mg ^b : 166 Placebo: 167 c) Fezolinetant 45 mg: 145 (ITT Analysis Set) Placebo: 149 (ITT Analysis Set)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>In der mit Fezolinetant 45 mg behandelten Gruppe (n=167) erhielten 167 Patientinnen die Behandlung. Von diesen 167 Patientinnen, brachen 35 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=7) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=3) - Abweichung vom Protokoll (n=2) - Einwilligung widerrufen (n=20) - Anderes (n=3) <p>In der mit Fezolinetant 30 mg^b behandelten Gruppe (n=166) erhielten 166 Patientinnen die Behandlung. Von diesen 166 Patientinnen, brachen 41 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=5) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=3) - Abweichung vom Protokoll (n=5) - Einwilligung widerrufen (n=23) - Anderes (n=5) <p>In der mit Placebo behandelten Gruppe (n=168) erhielten 167 Patientinnen Placebo, eine Patientin erhielt kein Placebo. Von den 167 Patientinnen, die eine Behandlung mit Placebo erhielten, brachen 16 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=1) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=2) - Abweichung vom Protokoll (n=1) - Einwilligung widerrufen (n=11) - Anderes (n=1) <p>Nicht kontrollierte Verlängerungsphase</p> <p>Für die nicht kontrollierte Verlängerungsphase wurden die 151 Patientinnen, die die Behandlung mit Placebo abschlossen, wiederum auf zwei Behandlungsarme mit Fezolinetant randomisiert: 75 Patientinnen in den Arm mit 45 mg Fezolinetant und 76 Patientinnen in den Arm mit 30 mg Fezolinetant.</p> <p>Von den 75 Patientinnen, die eine Behandlung mit 45 mg Fezolinetant erhielten, brachen 12 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Tod (n=1) - Lost to Follow-up (n=1) - Abweichung vom Protokoll (n=0) - Einwilligung widerrufen (n=5) - Anderes (n=2) <p>Von den 76 Patientinnen, die eine Behandlung mit 30 mg^b Fezolinetant erhielten, brachen 13 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=2) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=2) - Abweichung vom Protokoll (n=0) - Einwilligung widerrufen (n=9) - Anderes (n=0) <p>Darstellung im Dossier</p> <p>Im Dossier werden nur die Patientinnen dargestellt, die 45 mg Fezolinetant oder Placebo erhalten haben und die nicht für eine HT in Frage kommen.</p> <p>In der mit Fezolinetant 45 mg behandelten Gruppe (n=145) erhielten 145 Patientinnen die Behandlung. Von diesen Patientinnen brachen 12 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=2) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=2) - Abweichung vom Protokoll (n=0) - Einwilligung widerrufen (n=6) - Anderes (n=2) <p>In der mit Placebo behandelten Gruppe (n=150) erhielten 149 Patientinnen Placebo, eine Patientin erhielt kein Placebo. Von den 149 Patientinnen, die eine Behandlung mit Placebo erhielten, brachen 13 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=1) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=1) - Abweichung vom Protokoll (n=0) - Einwilligung widerrufen (n=10) - Anderes (n=1)
14	Aufnahme/ Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	11. Juli 2019 (Beginn der Screeningperiode) bis 23. April 2021 (Datum der letzten Erhebung)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
b:	die Daten der Patientinnen aus der 30 mg Dosierung werden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen	<p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CYP1A2: Cytochrom P450 1A2; DBL: Direktes Bilirubin; eCRF: elektronisches Fallberichtsformular; ED: Early Discontinuation; EOT: End of Treatment; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; HT: Hormontherapie; INR: International Normalized Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe; OD: Einmal täglich; PGI-C VMS: Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-SD: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance; PROMIS SD SF 8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b; PROMIS SRI SF 8a: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep-Related Impairment – Short Form 8a; SAE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (engl. Serious Adverse Event); TBL: Gesamtbilirubin; TVU: Transvaginale Ultraschalluntersuchung; ULN: Obere Grenze der Norm; VAS: Visual Analogue Scale; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.</p>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

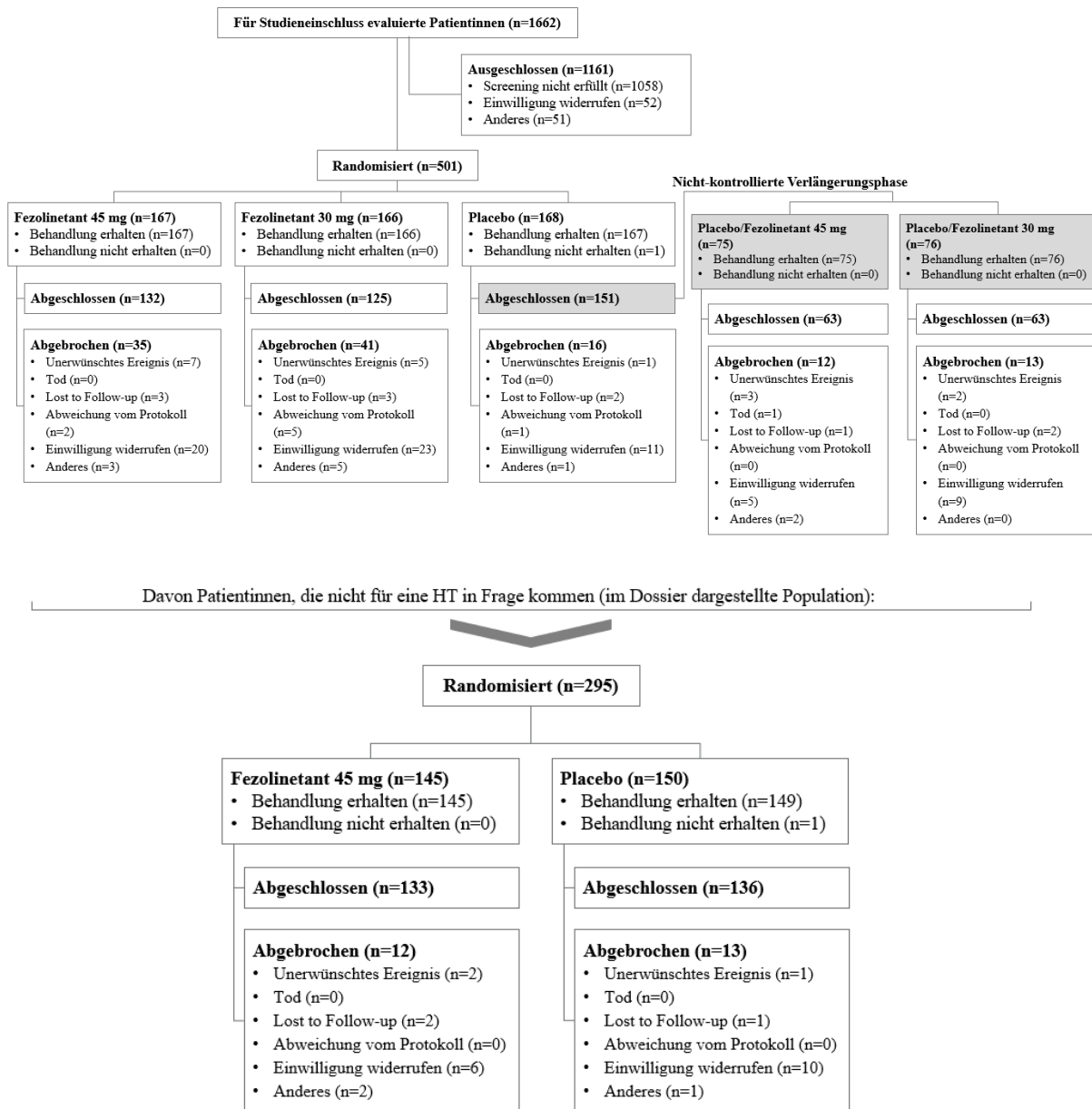


Abbildung 4-105: Darstellung des Patientenflusses der Studie SKYLIGHT-2

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SKYLIGHT-4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Fezolinetant, zur Behandlung von Frauen mit Vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen), die mit der Menopause assoziiert sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Substantial Amendment 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen einer Fezolinetant 45 mg Behandlungsgruppe, sodass insgesamt drei Behandlungsgruppen untersucht wurden. Eine 15 mg Filmtablette Fezolinetant für die Patientinnen in der 45 mg Dosisgruppe wurde ergänzt. Das Randomisierungsschema wurde auf ein Verhältnis von 1:1:1 aktualisiert (Fezolinetant 45 mg, Fezolinetant 30 mg und Placebo). Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen wurde auf 1149 erhöht (383 Patientinnen pro Behandlungsgruppe). Begründung: Diese Änderungen wurden vorgenommen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant besser beurteilen zu können. - Aktualisierung des Zeitplans für die Untersuchungen um eine Mammographie in Woche 52 (oder zum Ende der Behandlung bei vorzeitigem Abbruch) und eine Endometriumbiopsie nach Abbruch der Studie aufzunehmen. Begründung: Diese Änderung erfolgte in Übereinstimmung mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde, dass Frauen in dieser Population eine routinemäßige Screening-Mammographie gemäß ihrem Versorgungsstandard durchführen lassen sollten. - Aktualisierung des serologischen Screening-Panels (umfasste nun auch Tests auf Antikörper gegen Hepatitis B Antigen und auf Antikörper gegen das Hepatitis-B-Kernantigen). Begründung: Diese Änderung diente der Klärung des Hepatitis-B-Serologiestatus' beim Screening. - Aktualisierung des Zeitplans für die Untersuchungen um eine zusätzliche Studienvsiste (2b) in Woche zwei aufzunehmen. Begründung: Diese Visite wurde in Übereinstimmung mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde hinzugefügt, um zusätzliche klinische Labor- und Urinuntersuchungen ergänzend zu den Bewertungen der gleichzeitigen Medikamenteneinnahme sowie unerwünschten Ereignissen durchzuführen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung des Zeitplans der Bewertungen und der Bewertung der Pharmakokinetik um Blutentnahmen zur pharmakokinetischen Analyse bei Patientinnen mit einem Signal für erhöhte Transaminasen einzuschließen, die zu einer erneuten Blutentnahme zur Untersuchung auf Leberanomalien zurückkehren. Begründung: Diese Änderung erfolgte in Übereinstimmung mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde, eine zusätzliche pharmakokinetische Probe für Patientinnen mit einem Signal erhöhter Transaminasen zu erheben. Diese Probe wurde für eine mögliche Analyse auf Grundlage der klinischen Ergebnisse der Patientin aufbewahrt. - Umformulierung des Hauptziels in "Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Fezolinetant" und nicht "die Wirkung von Fezolinetant auf die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit". Begründung: Diese Änderung erfolgte in Übereinstimmung mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde, um ein weltweit harmonisiertes Protokoll aufzustellen. - Ergänzung der Dosisrationalen mit zusätzlichen Informationen über die Studie ESN364_HF_205 und Ergebnissen hinsichtlich des Potenzials für arzneimittelinduzierte Leberschäden. Begründung: Diese Überarbeitungen wurden vorgenommen, um die Hinzufügung einer Fezolinetant 45 mg Dosisgruppe in dieser Studie zu unterstützen. - Erhöhung der Zeitspanne vor dem Screening auf einen Zeitraum von zwölf Monaten vor Beginn der Studie, in der eine normale/ negative oder klinisch nicht relevante Mammographie durchgeführt werden konnte. Begründung: Mit dieser Änderung wurde der Zeitpunkt des Mammographie-Screenings an klinisch akzeptierte Verfahren angepasst. - Hinzufügen von Details für die Meldung von arzneimittelinduzierten Leberschäden und Klarstellung, dass solche als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Event, SAE) zu bezeichnen sind. Begründung: Diese Überarbeitung erfolgte in Übereinstimmung mit der Empfehlung der Gesundheitsbehörde zur Klärung der SAE-Meldepflichten im Zusammenhang mit Arzneimittel-induzierten Leberschäden. <p><u>Substantial Amendment 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Bewertung der Wirkung von Fezolinetant auf die Gesundheit des Endometriums vom Sekundärziel der Studie zum Primärziel der Studie. Begründung: Auf Antrag der Food and Drug Administration (FDA) wurden die Studienendpunkte mit Bezug auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom zu primären Endpunkten der Studie geändert. Folglich wurde das primäre Studienziel entsprechend angepasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen des Endometrial Health Analysis Set zum Protokoll für die Analyse der gesundheitsbezogenen Endpunkte der Gebärmutter Schleimhaut. Begründung: Das Set wurde zugefügt, um Endpunkte im Bezug zur Gesundheit der Gebärmutter Schleimhaut zu analysieren. - Erhöhung der geplanten Anzahl an Patientinnen auf 1740, wobei etwa 580 Patientinnen in jede Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Begründung: Die geplante Anzahl der Patientinnen wurde aktualisiert, um den zusätzlichen Bedarf an Patientinnen für die endometrialen gesundheitsbezogenen Endpunkte zu decken. - Verschiebung des prozentualen Anteils der Patientinnen mit Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom von sekundären zu primären Endpunkten. Der Prozentsatz der Patientinnen mit pathologisch proliferativen Endometrium wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt. Die Anteile der Patientinnen mit Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom und pathologisch proliferativen Endometrium wurden getrennt ausgewertet. Begründung: Die Änderung erfolgte in Folge einer Anfrage durch die FDA. - Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 4 um die bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie aus den Screening-Kriterien zu streichen. Die Einschlusskriterien Nr. 8 und Nr. 10 wurden angepasst, um den Ausschluss von Patientinnen zu berücksichtigen, die eine Hysterektomie hatten. Einschlusskriterium Nr. 9 wurde aktualisiert, sodass die beim Screening entnommene Endometriumbiopsie als auswertbar gelten musste. Dieses Kriterium war nun für alle Patientinnen erforderlich. Begründung: Diese Einschlusskriterien wurden aktualisiert, um sicherzustellen, dass die primären Endpunkte, die mit der Gesundheit der Gebärmutter zusammenhängen, angemessen bewertet wurden. Nur Patientinnen mit einer Gebärmutter und einer auswertbaren endometrialen Screening-Biopsie wurden in die Studie aufgenommen. - Ergänzung des Protokolls um alternative Maßnahmen, die aufgrund von Standortschließungen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie implementiert wurden. Dazu gehörten telemedizinische Konferenzen (per Telefon), häusliche Pflegedienste und Laboruntersuchungen, die in lokalen Labors durchgeführt wurden. Patientinnen, deren Screening aufgrund einer COVID-19-Pandemie-Studienunterbrechung fehlschlug und die eine auswertbare

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endometriumbiopsie hatten, benötigten keine weitere Biopsie, wenn sie erneut untersucht wurden.</p> <p>Begründung: Diese Maßnahmen boten eine Alternative für die Durchführung der Studienvisiten, wenn geplante Visiten aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht am klinischen Standort durchgeführt werden konnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung der Ausschlusskriterien Nr. 6 und Nr. 7, sodass diese für alle Patientinnen galten, nicht nur für Patientinnen mit einer Gebärmutter. Ausnahme für eine Endometriumdicke von weniger als 4 mm wurde aus dem Ausschlusskriterium Nr. 7 gestrichen. Ausschlusskriterium Nr. 20 wurde hinzugefügt, um Patientinnen auszuschließen, die eine partielle oder vollständige Hysterektomie hatten. <p>Begründung: Diese Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, um sicherzustellen, dass die primären Endpunkte im Zusammenhang mit der endometrialen Gesundheit richtig bewertet wurden. Nur Patientinnen mit einer Gebärmutter und einer auswertbaren Screening-Endometriumbiopsie sollten in die Studie aufgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen einer Formulierung, die präziserte, dass die Endometriumbiopsie während des Screenings auswertbar sein musste. Wiederholungsuntersuchungen durften nur bei unzureichendem Material oder nicht auswertbaren Biopsien durchgeführt werden und es war maximal eine Wiederholungsbioptie während des Screenings zulässig. Patientinnen wurden auf Grundlage des primären Endometriumergebnisses/ der primären Diagnose zur Studie zugelassen, eine zweite und dritte Diagnose wurde jedoch ebenfalls aufgenommen. <p>Begründung: Mit dieser Änderung sollte klargestellt werden, dass nur Patientinnen mit einer auswertbaren Screening-Endometriumbiopsie in die Studie aufgenommen werden sollten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse Event, AE) der Suchtanfälligkeit, Depression, Schlaflosigkeit und Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen wurden als Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest, AESI) in das Protokoll aufgenommen. Das AESI erhöhte Leberwerte wurde präzisiert. <p>Begründung: Diese AESI wurden auf Ersuchen der Europäischen Arzneimittel-Agentur hinzugefügt. Das Kriterium der erhöhten Leberwerte wurde aus diesem Abschnitt entfernt, da es sich im Abschnitt zur Laboranalyse findet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Ergebnisse der Kategorie zwei der sekundären oder tertiären Screening-Diagnose der Endometriumbiopsie wurden in die Liste der Gründe für einen Abbruch der Studie aufgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begründung: Es sollte klargestellt werden, dass Patientinnen aus dem Programm genommen werden mussten, wenn die Ergebnisse der sekundären oder tertiären Endometriumbiopsie ein Ergebnis der Kategorie zwei ergab.</p>
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<p>Die Einschlusskriterien für die Studie SKYLIGHT-4 waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine vom institutionellen Prüfungsausschuss oder der unabhängigen Ethikkommission genehmigte schriftliche Einverständniserklärung und eine Erklärung zum Schutz der Privatsphäre gemäß den nationalen Vorschriften müssen vor allen studienbezogenen Verfahren von Studienteilnehmerinnen oder einem gesetzlichen Vertreter eingeholt werden. 2. Die Studienteilnehmerin ist weiblich, und zum Zeitpunkt der Screening-Visite ≥ 40 Jahre und ≤ 65 Jahre alt. 3. Die Studienteilnehmerin hat einen Body-Mass-Index von $\geq 18 \text{ kg/ m}^2$ und $\leq 38 \text{ kg/ m}^2$ 4. Die Studienteilnehmerin muss eine Behandlung zur Linderung von VMS im Zusammenhang mit der Menopause anstreben und zum Zeitpunkt des Screenings nach einem der folgenden Kriterien als menopausal eingestuft sein: <ol style="list-style-type: none"> a. Spontane Amenorrhoe für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate b. Spontane Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten mit biochemischem Kriterium der Menopause (Follikelstimulierendes Hormon [FSH] $> 40 \text{ IU/ L}$) c. Beidseitige Oophorektomie \geq sechs Wochen vor der Screening-Visite 5. Die Studienteilnehmerin strebt eine Behandlung zur Linderung von Vasomotorischen Symptomen (VMS) im Zusammenhang mit der Menopause an. 6. Die Studienteilnehmerin befindet sich in einem guten allgemeinen Gesundheitszustand, der anhand der Anamnese und einer allgemeinen körperlichen Untersuchung, einschließlich einer bimanuellen klinischen Beckenuntersuchung und klinischen Brustuntersuchung ohne relevante klinische Befunde, festgestellt wird. Hämatologische und biochemische Parameter; Pulsfrequenz und/ oder Blutdruck und Elektrokardiogramm sind innerhalb des Referenzbereichs für die untersuchte Population oder mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>keinen klinisch relevanten Abweichungen, nach Beurteilung des Prüfarztes.</p> <p>7. Die Studienteilnehmerin kann ein normales/ negatives oder klinisch nicht signifikantes Mammogramm (beim Screening oder innerhalb der letzten zwölf Monate vor Studieneinschluss) nachweisen. Eine geeignete Dokumentation ist ein schriftlicher Bericht oder ein elektronischer Bericht, aus dem ein normaler/ negativer oder kein klinisch signifikanter Mammographie-Befund hervorgeht.</p> <p>8. Die Studienteilnehmerin ist bereit, sich einer transvaginalen Ultraschalluntersuchung (TVU) zu unterziehen, um die Gebärmutter und die Ovarien beim Screening und in Woche 52 zu untersuchen. Bei Studienteilnehmerinnen, die die Studie vorzeitig abbrechen, sollte eine TVU bei der Visite zum frühzeitigen Studienabbruch (ED) durchgeführt werden.</p> <p>9. Die Studienteilnehmerin ist bereit, sich einer Endometriumbiopsie beim Screening und in Woche 52 oder bei der ED-Visite (bei Studienteilnehmerinnen, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden), sowie im Falle einer Uterusblutung jederzeit zu unterziehen. Die Endometriumbiopsie beim Screening muss als auswertbar angesehen werden.</p> <p>10. Die Studienteilnehmerin hat einen normalen oder klinisch nicht signifikanten Papanicolaou-Test (oder eine gleichwertige Zervixzytologie), innerhalb der letzten zwölf Monaten oder beim Screening nach Ansicht des Prüfarztes.</p> <p>11. Die Studienteilnehmerin hat beim Screening einen negativen Urin-Schwangerschaftstest.</p> <p>12. Die Studienteilnehmerin hat ein negatives Serologie-Panel (d. h. negatives Hepatitis-B-Oberflächenantigen, negativer Hepatitis-C-Virus-Antikörper und negativer humaner Immundefizienzvirus Antikörper-Test) beim Screening.</p> <p>13. Die Studienteilnehmerin erklärt sich bereit, während der Teilnahme an dieser Studie nicht an einer anderen Interventionsstudie teilzunehmen.</p> <p>Die Ausschlusskriterien für die Studie SKYLIGHT-4 waren:</p> <p>1. Studienteilnehmerin nimmt im Rahmen der Studie ausgeschlossene Medikamente ein (starke oder mäßige Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2)-Inhibitoren, HT, hormonelle Verhütungsmittel, jegliche Behandlung von VMS [verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzlich]) oder ist</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht bereit, diese Medikamente während der gesamten Dauer der Studie abzusetzen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="667 376 1385 474">2. Die Studienteilnehmerin zeigte innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening Anzeichen für Drogenmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit nach Ansicht des Prüfarztes. <li data-bbox="667 510 1385 609">3. Die Studienteilnehmerin hat eine Vorgeschichte oder ein aktuelles Auftreten eines malignen Tumors (mit Ausnahme eines Basalzellkarzinoms). <li data-bbox="667 645 1385 1048">4. Der systolische Blutdruck der Studienteilnehmerin ist ≥ 130 mmHg oder der diastolische Blutdruck ist ≥ 80 mmHg, basierend auf dem Durchschnitt von zwei bis drei Messwerten bei mindestens zwei verschiedenen Gelegenheiten innerhalb des Untersuchungszeitraums. Studienteilnehmerinnen, die die Kriterien nicht erfüllen, können nach Ermessen des Prüfarztes nach Einleitung oder Überprüfung von blutdrucksenkenden Maßnahmen erneut untersucht werden. Studienteilnehmerinnen mit Bluthochdruck in der Anamnese können nach Ermessen des Prüfarztes in die Studie aufgenommen werden, wenn sie stabil eingestellt und compliant sind. <li data-bbox="667 1084 1385 1205">5. Die Studienteilnehmerin hat eine schwere Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Arzneimitteln im Allgemeinen, einschließlich des Studienmedikaments und seiner Hilfsstoffe. <li data-bbox="667 1240 1385 1370">6. Die Studienteilnehmerin hat ein inakzeptables Ergebnis bei der TVU-Untersuchung beim Screening, d. h., die gesamte Länge der Gebärmutterhöhle kann nicht dargestellt werden oder ein klinisch relevanter Befund liegt vor. <li data-bbox="667 1406 1385 1608">7. Die Studienteilnehmerin hat eine Endometriumbiopsie, die das Vorhandensein eines pathologisch proliferativen Endometriums, Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom oder andere klinisch relevanten Befunde nach Ansicht des Prüfarztes beim Screening nachweisen. <li data-bbox="667 1644 1385 1706">8. Die Studienteilnehmerin hatte innerhalb der letzten sechs Monate eine nicht diagnostizierte Gebärmutterblutung. <li data-bbox="667 1742 1385 1805">9. Die Studienteilnehmerin hat eine Vorgeschichte von Krampfanfällen oder anderen krampfartigen Störungen. <li data-bbox="667 1841 1385 2000">10. Die Studienteilnehmerin leidet an einer akuten oder chronischen Begleiterkrankung (einschließlich neurologischer [sowie kognitiver], hepatischer, renaler, kardiovaskulärer, gastrointestinaler, pulmonaler [z. B., Asthma], endokriner oder gynäkologischer Erkrankungen) oder einer malignen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten.</p> <p>11. Die Studienteilnehmerin hat eine aktive Lebererkrankung, Gelbsucht, erhöhte Transaminasen (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]), erhöhtes Gesamtbilirubin (TBL) oder direktes Bilirubin (DBL), erhöhtes International Normalized Ratio (INR) oder erhöhte alkalische Phosphatase (ALP). Studienteilnehmerinnen mit leicht erhöhter ALT oder AST bis zum 1,5-fachen der oberen Grenze der Norm (ULN) können aufgenommen werden, wenn Gesamtbilirubin und DBL normal sind. Studienteilnehmerinnen mit leicht erhöhter ALP (bis zum 1,5-fachen ULN) können aufgenommen werden, wenn eine cholestatische Lebererkrankung ausgeschlossen ist und keine andere Ursache als eine Fettleber diagnostiziert wurde. Studienteilnehmerinnen mit Gilbert-Syndrom und erhöhtem TBL können eingeschlossen werden, solange DBL, Hämoglobin und Retikulozyten normal sind.</p> <p>12. Die Studienteilnehmerin hat ein Kreatinin > 1,5 x ULN oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach der Modification of Diet in Renal Disease Formel ≤ 59 mL/ min pro 1,73 m² zum Zeitpunkt der Screening-Visite.</p> <p>13. Die Studienteilnehmerin hat einen Suizidversuch unternommen oder suizidales Verhalten bzw. Suizidgedanken innerhalb der letzten zwölf Monate gezeigt (Antwort "ja" auf die Fragen 4 oder 5 auf der Columbia-Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS]), oder weist nach Ansicht des Prüfarztes ein erhebliches Selbstmordrisiko zum Zeitpunkt der Visite 2 (Randomisierung) auf.</p> <p>14. Die Studienteilnehmerin hat bereits an einer klinischen Studie mit Fezolinetant teilgenommen.</p> <p>15. Die Studienteilnehmerin nimmt gleichzeitig an einer anderen Interventionsstudie teil, hat innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening an einer Interventionsstudie teilgenommen oder hat innerhalb von 28 Tagen bzw. innerhalb von fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor dem Screening ein Prüfpräparat erhalten.</p> <p>16. Die Studienteilnehmerin ist nicht in der Lage oder nicht willens, die Studienverfahren durchzuführen.</p> <p>17. Die Studienteilnehmerin leidet an einem Zustand, der sie nach Ansicht des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet macht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		18. Die Studienteilnehmerin hatte eine teilweise oder vollständige Hysterektomie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Astellas Pharma Global Development Inc. 1 Astellas Way Northbrook, IL 60062, US</p> <p>Studienzentren: Diese Studie wurde an 181 Zentren in acht Ländern durchgeführt: Vereinigte Staaten [141 Standorte], Kanada [10 Standorte], Spanien [2 Standorte], Lettland [2 Standorte], Ukraine [2 Standorte], Tschechische Republik [6 Standorte], Vereinigtes Königreich [7 Standorte] und Polen [11 Standorte].</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung der Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fezolinetant 30 mg^b (eine 30 mg Filmtablette und eine 15 mg Placebo-Filmtablette) einmal täglich (OD), oral • Fezolinetant 45 mg (eine 30 mg und eine 15 mg Filmtablette) OD, oral • Placebo: Zwei Filmtabletten (30 mg und 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral <p>Die Patientinnen wurden bis zu 35 Tage vor der Randomisierung untersucht. Die Einwilligung zur Studie wurde vor der Randomisierung und vor der Durchführung aller studienbezogenen Verfahren eingeholt. Die Patientinnen erhielten das Studienmedikament in Form eines Kits, das entweder Fezolinetant oder Placebo enthielt. Die Einnahme des Studienmedikaments erfolgte morgens mit einem Glas Leitungswasser bei Raumtemperatur. Die erste Einnahme des Studienmedikaments erfolgte an Tag 1 (Visite 2) im Studienzentrum unter Aufsicht des Studienpersonals. An den Tagen, an denen Studienvisiten stattfanden, erfolgte die Einnahme des Studienmedikaments am Studienort unter Aufsicht des Studienpersonal nach der Entnahme von Blutproben. An allen anderen Tagen während des Behandlungszeitraum wurden die Patientinnen angewiesen, ihre Dosis des Studienmedikaments morgens zu Hause mit Wasser einzunehmen. Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Patientin die vergessene Dosis auslassen und mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren. Eine Erhöhung oder Verringerung der Dosis waren nicht zulässig.</p> <p>Medikamente zur Behandlung von VMS (einschließlich verschreibungspflichtiger, rezeptfreier und pflanzlicher Medikamente), die in den zwölf Monaten vor der Untersuchung eingenommen wurden, sowie andere Medikamente, die 90 Tage vor der Screening-Visite und bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Behandlungszeitraum) eingenommen wurden, wurden in dem entsprechenden elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) als vorherige Medikation dokumentiert. Medikamente, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zur letzten studienbezogenen Aktivität (30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingegenommen wurden, wurden im entsprechenden CRF als Begleitmedikation dokumentiert. Vorherige Medikationen und Begleitmedikationen, die dokumentiert werden mussten, waren unter anderem: Vitamine, pflanzliche Vitamine, pflanzliche Heilmittel (z. B. Johanniskraut, Baldrian), rezeptfreie und verschreibungspflichtige Medikamente. Die Patientinnen wurden angewiesen, keine Begleitmedikamente einzunehmen, ohne Rücksprache mit dem Prüfarzt oder Studienkoordinator zu halten.</p> <p>Für Patientinnen mit vorheriger HT galt, dass die Therapie seit mindestens folgenden Zeiträumen vor dem Screening abgesetzt sein musste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Woche oder länger für vaginale Hormonprodukte (z. B. Ringe, Cremes, Gele und Einlagen); • Vier Wochen oder länger für frühere transdermale Östrogen- oder Östrogen/ Gestagen-Produkte; • Acht Wochen oder länger bei vorheriger oraler Östrogen- und/ oder Gestagentherapie; • Acht Wochen oder länger bei vorheriger intrauteriner Gestagentherapie; • Drei Monate oder länger bei vorheriger Gestagen-Implantat-Therapie und alleiniger Östrogen-Injektionstherapie • Sechs Monate oder länger bei vorheriger Östrogenpellettherapie oder Gestageninjektionstherapie <p>Folgende Medikamente und Therapien durften während der gesamten Studie nicht eingenommen werden (ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten studienbezogenen Aktivität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von hormonellen Medikamenten wie HT oder hormonelle Verhütung oder jegliche Behandlung von VMS (verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzlich). • Prüfpräparate, die in dem Land, in dem die Versuchsperson eingeschrieben ist, nicht für eine Indikation zugelassen sind. • Starke oder mäßige CYP1A2-Inhibitoren.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit und Schweregrad von AE - Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Endometriumhyperplasie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Endometriumkarzinom <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Dicke des Endometriums nach zwölf Monaten gegenüber der Baseline - Prozentualer Anteil der Patientinnen mit pathologisch proliferativen Endometrium - Veränderung der Knochenmineraldichte und des trabekulären Knochen-Scores an Hüfte und Wirbelsäule nach zwölf Monaten - Vitalparameter: systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen und Pulsfrequenz - Laboruntersuchungen: Hämatologie, Biochemie und Urinuntersuchung - C-SSRS. - EKG-Parameter. <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung des Menopause-specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)-Scores (Total und pro Einzeldomäne) von Baseline zu bestimmten Zeitpunkten (Woche 4, 12, 24 und 52) - Mittlere Veränderung des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ 5D-5L)-Gesamt-Scores und der VAS von Baseline bis zu bestimmten Zeitpunkten (Woche 4, 12, 24 und 52) - Veränderung der Serumkonzentrationen von Sexualhormonen und Sexualhormon-bindendem Globulin von Baseline bis zu bestimmten Zeitpunkten (Woche 4, 12, 24, 52 und 55). - Plasmakonzentrationen von Fezolinetant und dem Fezolinetant-Metaboliten ESN259564 zu bestimmten Zeitpunkten (Woche 4, 12, 24 und 52).
6b	<p>Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung</p>	<p>Im Zuge des Amendments 2 wurde die Bewertung der Wirkung von Fezolinetant auf die Gesundheit des Endometriums vom Sekundärziel der Studie zum Primärziel der Studie geändert.</p> <p>Begründung: Auf Antrag der FDA wurden die Studienendpunkte in Bezug auf Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom zu primären Endpunkten der Studie gemacht. Folglich wurde das primäre Studienziel entsprechend angepasst.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Gesamtstichprobe umfasste 1.740 Patientinnen, die nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1:1 einer der folgenden Gruppen zugeteilt wurden: Fezolinetant 45 mg einmal täglich (580), Fezolinetant 30 mg einmal täglich (580) oder Placebo-Arm (580). Diese Stichprobengröße führt mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von Ereignissen von besonderem Interesse, die mit einer relativ niedrigen Hintergrundrate von weniger als 1 % einhergehen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interimsanalyse wurde nicht durchgeführt.</p> <p>Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der informierten Einwilligung • Lost-to Follow-up (Patientin ist zur Nachbeobachtung nicht mehr erschienen) • Wenn es aus Sicherheitsgründen (nach Meinung des Prüfarztes) im besten Interesse der Patientin war, dass diese aus der Studie ausscheidet • Entwicklung einer akuten oder chronischen Begleiterkrankung, die die gleichzeitige Behandlung mit einer im Rahmen der Studie ausgeschlossenen Therapie erforderte • Entwicklung von Krampfanfällen oder anderen krampfartigen Störungen • Aufhebung des Randomisierungs-codes während der Verabreichung des Prüfpräparates durch den Prüfarzt oder ein Mitglied des Standortpersonals. Wenn der Code vom Sponsor zum Zweck der Sicherheitsberichterstattung oder der Analyse eines frühen Zeitpunkts gebrochen wurde, konnte die Patientin in der Studie verbleiben • Bestätigte (innerhalb von 72 Stunden nach Mitteilung des Testergebnisses) Abnahme der Thrombozytenzahl unter 75.000 mm^3, die sich nach 7 Tagen nicht normalisierte oder Abnahme der Thrombozytenzahl unter 50.000 mm^3 • Entwicklung einer schweren hepatischen Laboranomalie, definiert als ALT oder AST $> 8 \times \text{ULN}$ • Bestätigte (innerhalb von 72 Stunden nach Mitteilung des Testergebnisses) schwere hepatische Anomalie, definiert als eine der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST $> 5 \times \text{ULN}$ für mehr als zwei Wochen ○ ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ und TBL $> 2 \text{ ULN}$ oder INR $> 1,5 \times \text{ULN}$ und INR $> 1,5$ ○ ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/ oder Eosinophilie ($> 5 \%$ Anstieg gegenüber der Baseline)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Patientin wurde schwanger • Ergebnisse der Kategorie zwei einer sekundären oder tertiären Endometriumbiopsie-Diagnose <p>Es mussten alle zumutbaren Anstrengungen unternommen werden, um jede Patientin zu kontaktieren, die im Laufe der Studie nicht mehr zu Nachbeobachtungsterminen erschien, um studienbezogene Beurteilungen abzuschließen, ausstehende Daten zu erfassen und das Studienmedikament zurückzufordern.</p> <p>Wenn ein Prüfarzt beabsichtigte, die Teilnahme an der Studie zu beenden, musste er den Sponsor unverzüglich darüber informieren. Der Sponsor konnte die Studie oder einen Behandlungsarm vorzeitig beenden, vorausgesetzt, die beabsichtigte Beendigung wurde vorher schriftlich mitgeteilt. Eine Vorankündigung war nicht erforderlich, wenn die Studie aus Sicherheitsgründen abgebrochen wurde. Wenn der Sponsor die Studie aus Sicherheitsgründen abbrach, musste er den Prüfarzt unverzüglich benachrichtigen und anschließend eine schriftliche Anweisung für den Abbruch der Studie abgeben.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch Interactive Response Technology (IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte nach Block-Randomisierungsschema stratifiziert nach Raucherstatus als Raucherin (derzeitige Raucherin) oder Nichtraucherin (ehemalige Raucherin oder Patientin, die noch nie geraucht hat).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Geheimhaltung der Randomisierung wurde durch folgende Maßnahmen im Laufe der Studie sichergestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identische Darreichungsform und Verpackung von Fezolinetant und Placebo • Behandelnde und behandelte Personen blieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet • Zuteilung der Medikation und des Placebos durch IRT
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Der Randomisierungsplan wurde durch einen unabhängigen unverblindeten Statistiker erstellt, die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte durch IRT.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a. Verblindet b. Verblindet c. Verblindet</p> <p>Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant waren identisch mit denen des Placebos, die Prüfpräparate waren also äußerlich nicht unterscheidbar.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfpräparate wurden beide in Blisterhüllen verpackt. Sowohl die Filmtabletten selbst als auch die Verpackung von Fezolinetant waren äußerlich identisch mit dem des Placebos. Beide Präparate wurden einmal täglich oral eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse Primärer Endpunkte/ sekundärer Endpunkte:</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patientinnen in der Population des Safety Analysis Sets (SAF-Population) mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Patientinnen mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb einer AE nur einmal gezählt (jeweils mit dem höchsten Schweregrad).</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das unstratifizierte Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Der p-Wert basiert auf einem exakten Test nach Fisher.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Nur signifikante AE nach SOC und PT werden in Abschnitt 4.3.1.3.5.1 dargestellt. Nicht-signifikante Ergebnisse befinden sich im Anhang 4-G im Abschnitt Safety. Nicht schwere AE nach SOC und PT werden ebenfalls nur im Anhang 4-G im Abschnitt Safety dargestellt.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i></p> <p>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patientinnen in der Population des Safety Analysis Sets (SAF-Population) mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das unstratifizierte Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Der p-Wert basiert auf einem exakten Test nach Fisher.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		herangezogen. Nicht schwere AESI werden im Anhang 4-G im Abschnitt Safety dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Durchgeführte Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 55, ≥ 55) - Ethnizität (weiß, nicht-weiß) oder (weiß, schwarz, asiatisch, andere) oder (schwarz, nicht-schwarz) - Raucherstatus (Raucherin, Nichtraucherin) - BMI (≥ 18,5 kg/ m² bis < 25 kg/ m², ≥ 25 kg/ m² bis < 30 kg/ m², ≥ 30 kg/ m²) - Isolierte nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (ja, nein) - Nicht-alkoholische Steatohepatitis (ja, nein) - Geographische Region (Europa, Nordamerika) – posthoc analysiert <p>Teilweise erfolgte zur Darstellung im Dossier eine Vereinheitlichung der Subgruppenkategorien, um eine konsistente Ergebnisdarstellung mit den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und DAYLIGHT zu gewährleisten. Siehe dazu die Beschreibung der Methodik im Hauptteil des Dossiers.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-106
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Fezolinetant 45 mg: 609 Fezolinetant 30 mg^b: 611 Placebo: 611</p> <p>b) Fezolinetant 45 mg: 609 Fezolinetant 30 mg^b: 611 Placebo: 610</p> <p>c) Fezolinetant 45 mg: 526 (ITT Analysis Set) Placebo: 515 (ITT Analysis Set)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>In der mit Fezolinetant 45 mg behandelten Gruppe (n=609) erhielten 609 Patientinnen die Behandlung. Von diesen 609 Patientinnen, brachen 165 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=28) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=33) - Abweichung vom Protokoll (n=5) - Einwilligung widerrufen (n=85)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anderes (n=14)</p> <p>In der mit Fezolinetant 30 mg^b behandelten Gruppe (n=611) erhielten 611 Patientinnen die Behandlung. Von diesen 611 Patientinnen, brachen 160 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=34) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=30) - Abweichung vom Protokoll (n=6) - Einwilligung widerrufen (n=79) - Anderes (n=11) <p>In der mit Placebo behandelten Gruppe (n=611) erhielten 610 Patientinnen Placebo, eine Patientin erhielt kein Placebo:</p> <p>Von den 610 Patientinnen, die eine Behandlung mit Placebo erhielten, brachen 200 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=27) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=39) - Abweichung vom Protokoll (n=1) - Einwilligung widerrufen (n=119) - Anderes (n=14) <p>Darstellung im Dossier</p> <p>Im Dossier werden nur die Patientinnen dargestellt, die 45 mg Fezolinetant oder Placebo erhalten haben und die nicht für eine HT in Frage kommen.</p> <p>In der mit Fezolinetant 45 mg behandelten Gruppe (n=526) erhielten 526 Patientinnen Placebo. Von diesen Patientinnen brachen 142 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=25) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=24) - Abweichung vom Protokoll (n=3) - Einwilligung widerrufen (n=76) - Anderes (n=14) <p>In der mit Placebo behandelten Gruppe (n=515) erhielten 515 Patientinnen Placebo. Von diesen Patientinnen brachen 170 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=23) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=34) - Abweichung vom Protokoll (n=1) - Einwilligung widerrufen (n=102) - Anderes (n=10)
14	Aufnahme/ Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	11. Juli 2019 (Beginn der Screeningperiode) bis 21. Januar 2022 (Datum der letzten Erhebung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010</p> <p>b: die Daten der Patientinnen aus der 30 mg Dosierung werden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen</p> <p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest); ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CYP1A2: Cytochrom P450 1A2; DBL: Direktes Bilirubin; eCRF: Elektronisches Fallberichtsformular; ED: Early Discontinuation; EOT: End of Treatment; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FDA: Food and Drug Administration; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; HT: Hormontherapie; INR: International Normalized Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patientinnen je Behandlungsgruppe; OD: Einmal täglich; SAE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (engl. Serious Adverse Event); TBL: Gesamtbilirubin; TVU: Transvaginale Ultraschalluntersuchung; ULN: Obere Grenze der Norm; VMS: Vasomotorische Symptome.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

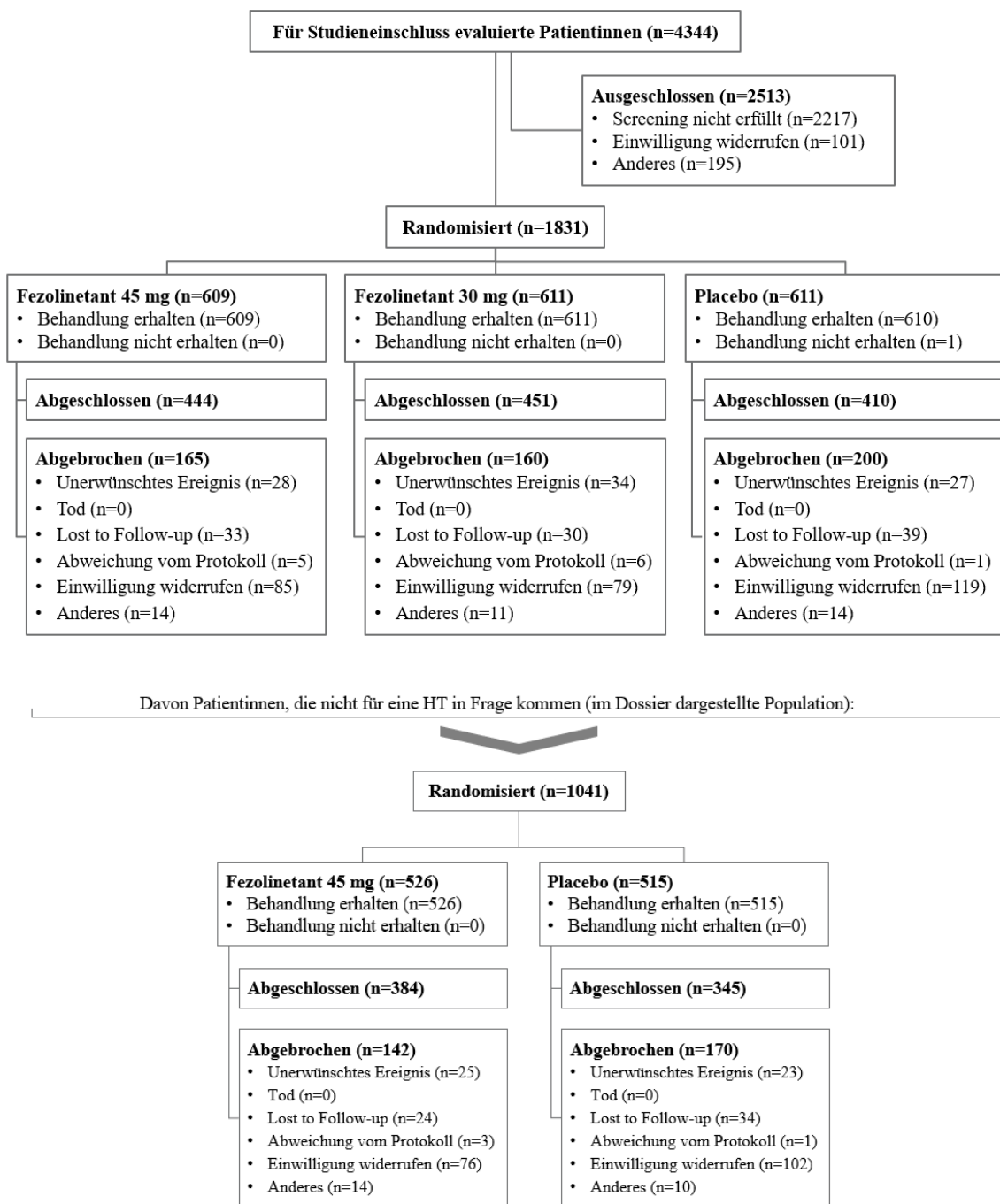


Abbildung 4-106: Darstellung des Patientenflusses der Studie SKYLIGHT-4

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DAYLIGHT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant (45 mg) zur Behandlung bei menopausalen Frauen, die unter moderaten bis schweren Vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen) leiden und nicht für eine Hormontherapie (HT) in Frage kommen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Substantial Amendment 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Überarbeitung der Synopse und des Abschnitts 4.1, um klarzustellen, dass Patientinnen, die die Studienbehandlung vorzeitig absetzten, in der Studie verblieben und das elektronische Vasomotorische Symptome (VMS)-Tagebuch und die Electronic Patient Reported Outcomes (ePRO) weiterhin bis Woche 24 erhoben und auf Unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse Event, AE), Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Event, SAE) und Begleitmedikationen bis Woche 27 beaufsichtigt wurde. - Überarbeitung der Fußnote „*“ in Abbildung 1 des Studienschemas, um klarzustellen, dass alle Patientinnen (einschließlich Patientinnen, die die Studienbehandlung vorzeitig absetzten) von der Einverständniserklärung bis zur letzten studienbezogenen Aktivität in Woche 27 auf AE, SAE und Begleitmedikationen beaufsichtigt wurden. Für Patientinnen, die die Studienbehandlung vorzeitig beendeten, konnte die Visite in Woche 27 virtuell durchgeführt werden. Der Konsum von koffeinhaltigen Getränken wurde von der Einverständniserklärung bis zur Safety Follow-up-Visite (d. h. drei Wochen nach der letzten Dosis) überwacht. - Obenstehende Änderungen wurden ebenfalls in folgende Abschnitte übernommen: Fußnote „a“ und „r“ in Tabelle 1 Schedule of Assessment (SOA), sowie die Abschnitte 7.3.1, 8.1 und 8.2. - Begründung (aller obenstehender Aspekte): Klarstellung, dass die Beaufsichtigung von AE, SAE und Begleitmedikationen für alle Patientinnen bis Woche 27 fortgesetzt wurde (einschließlich der Patientinnen, die die Studienbehandlung frühzeitig absetzten). Diese Änderung basiert auf Anforderungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), Auswertungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf Basis des Treatment Policy Estimand auch für Sicherheitsendpunkte vorzulegen. Die zugrundeliegende Forschungsfrage ist die Bewertung des Behandlungseffekts auf die Sicherheitsendpunkte, unabhängig von interkurrenten Ereignissen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen eines Aufzählungspunktes zum Einschlusskriterium Nr. 3: Hysterektomie ohne Oophorektomie und biochemisches Kriterium der Menopause (Follikel-stimulierendes Hormon [FSH] > 40 IU/ L). - Begründung: Die Änderung erfolgte, um die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen zu ermöglichen, die eine Hysterektomie ohne Oophorektomie hatten und die das biochemische Kriterium der Menopause erfüllten.
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<p>Die Einschlusskriterien für die Studie DAYLIGHT waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine vom institutionellen Prüfungsausschuss oder unabhängigen Ethikkommission genehmigte schriftliche Einverständniserklärung und eine Erklärung zum Schutz der Privatsphäre gemäß den nationalen Vorschriften müssen vor allen studienbezogenen Verfahren von Studienteilnehmerinnen eingeholt werden. 2. Die Studienteilnehmerin ist weiblich, und zum Zeitpunkt der Screening-Visite ≥ 40 Jahre und ≤ 65 Jahre alt. 3. Die Studienteilnehmerin muss eine Behandlung oder Linderung von VMS im Zusammenhang mit der Menopause anstreben und zum Zeitpunkt des Screenings nach einem der folgenden Kriterien als menopausal eingestuft sein: <ol style="list-style-type: none"> a. Spontane Amenorrhoe für \geq zwölf aufeinanderfolgende Monate b. Spontane Amenorrhoe seit \geq sechs Monaten mit biochemischem Kriterium der Menopause (FSH > 40 IU/ L) c. Beidseitige Oophorektomie \geq sechs Wochen vor der Screening-Visite (mit oder ohne Hysterektomie) d. Hysterektomie ohne Oophorektomie und biochemisches Kriterium der Menopause (FSH > 40 IU/ L) 4. Die Studienteilnehmerin hat VMS und kommt nicht für eine HT in Frage. Die Definitionen für die Kategorie „nicht in Frage kommen für eine HT“ sind im Folgenden aufgeführt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. <u>HT Contraindicated</u>: Eine HT ist aufgrund von medizinischen Kriterien kontraindiziert bei Studienteilnehmerinnen mit nicht abgeklärten (diagnostizierten) vaginalen Blutungen, einer Vorgeschichte von Brustkrebs oder östrogenabhängigen Tumoren; arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (z. B., Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, vorübergehende Durchblutungsstörung, Thrombophilie Venenerkrankung [z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie]); Überempfindlichkeit gegen Östrogen- und Progesterontherapie oder einen der Hilfsstoffe; oder Porphyrie. Studienteilnehmerinnen mit nicht diagnostizierten vaginalen Blutungen werden, nach angemessener Beurteilung und Ermessen des Prüfarztes, zur Studie zugelassen.</p> <p>b. <u>HT Caution</u>: Eine HT ist mit relevanten Sicherheitsrisiken verbunden bei Studienteilnehmerinnen mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Hyperlipidämie, Rauchen (aktuell), Migräne, Fettleibigkeit (Body-Mass-Index > 29,9 kg/ m²), systemischem Lupus erythematodes, Epilepsie, familiärer Vorgeschichte von Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades oder Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens (Brustkrebsgen 1 [BRCA1] und Brustkrebsgen 2 [BRCA2]).</p> <p>c. <u>HT Stoppers</u>: Die HT wurde aufgrund von mangelnder Wirksamkeit, HT-bedingten Nebenwirkungen oder auf Anraten des behandelnden Arztes aufgrund der Einnahmedauer der HT oder aufgrund des Alters der Studienteilnehmerin (≥ 60 Jahre) beendet.</p> <p>d. <u>HT Averse</u>: Die HT wird von Studienteilnehmerinnen abgelehnt, nachdem diese in einem ärztlichen Beratungsgespräch über den Nutzen und die Risiken der HT informiert wurden.</p> <p>5. Die Studienteilnehmerin hat im Durchschnitt mindestens sieben moderate bis schwere Hitzewallungen (VMS) pro Tag in den letzten zehn Tagen vor der Randomisierung im elektronischen Tagebuch aufgezeichnet.</p> <p>6. Die Studienteilnehmerin befindet sich in einem guten allgemeinen Gesundheitszustand, der auf der Grundlage der Anamnese, der allgemeinen körperlichen Untersuchung, der Laboruntersuchungen und anderer medizinischer Beurteilungen nach Ansicht des Prüfarztes festgestellt wird.</p> <p>7. Die Studienteilnehmerin hat ein negatives serologisches Panel (einschließlich Hepatitis-B-Oberflächenantigen,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hepatitis-C-Virus-Antikörper und Antikörper gegen das humane Immundefizienz-Virus).</p> <p>Die Ausschlusskriterien für die Studie DAYLIGHT waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Studienteilnehmerin nimmt vor dem Screening und während der Behandlung mit dem Prüfpräparat eine per Protokoll ausgeschlossene Therapie für VMS ein (z. B. verschreibungspflichtig, rezeptfrei oder pflanzliche Mittel). 2. Der Studienteilnehmerin konnte innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening Drogenmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit nachgewiesen werden. 3. Bei der Studienteilnehmerin wurde in den letzten fünf Jahren ein maligner Tumor festgestellt (mit Ausnahme eines Basalzellkarzinoms). 4. Die Studienteilnehmerin hat eine Endometriumdicke von > 8 mm bei der lokal durchgeführten transvaginalen Ultraschalluntersuchung oder einen klinisch relevanten Befund, der die Studienteilnehmerin nach Ansicht des Prüfarztes für die Studie ausschließt. 5. Bei der Studienteilnehmerin liegt eine schwere Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber dem Prüfpräparat und/ oder einem seiner Hilfsstoffe vor. 6. Die Studienteilnehmerin hat in der Vorgeschichte Krampfanfälle oder andere krampfartige Störungen erlitten, sofern diese nicht gut kontrolliert werden können. 7. Die Studienteilnehmerin leidet an akuten oder chronischen Begleiterkrankungen (einschließlich neurologischer [auch kognitiver], renaler, kardiovaskulärer, gastrointestinaler, pulmonaler [z. B. mäßiges Asthma], endokriner oder gynäkologischer Erkrankungen) oder einer malignen Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. 8. Die Studienteilnehmerin hat eine der folgenden Erkrankungen: <ol style="list-style-type: none"> a. aktive Lebererkrankung, b. Gelbsucht, c. Erhöhte Transaminasen beim Screening (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>d. Erhöhtes Gesamtbilirubin (TBL) oder direktes Bilirubin (DBL) > 1,5 × obere Grenze der Norm (ULN),</p> <p>e. Erhöhtes International Normalized Ratio (INR) > 1,5 (es sei denn, die Studienteilnehmerin erhält eine gerinnungshemmende Therapie),</p> <p>f. Erhöhte alkalische Phosphatase (ALP).</p> <p>Studienteilnehmerinnen mit leicht erhöhter ALT oder AST bis zu 1,5 × obere Grenze der Norm (ULN) können aufgenommen werden, wenn TBL und DBL normal sind. Studienteilnehmerinnen mit leicht erhöhter ALP (bis zu 1,5 × ULN) können eingeschlossen werden, wenn eine cholestatische Lebererkrankung ausgeschlossen ist und keine andere Ursache als Fettleber diagnostiziert wird. Studienteilnehmerinnen mit Gilbert-Syndrom und erhöhtem TBL können eingeschlossen werden, solange DBL, Hämoglobin und Retikulozyten normal sind.</p> <p>9. Studienteilnehmerin hat Kreatinin > 1,5 × ULN oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach der Modification of Diet in Renal Disease Formel ≤ 59 mL/ min pro 1,73 m² beim Screening.</p> <p>10. Die Studienteilnehmerin hat einen Suizidversuch unternommen oder suizidales Verhalten innerhalb der letzten zwölf Monaten gezeigt.</p> <p>11. Die Studienteilnehmerin hat in den letzten 30 Tagen vor dem Screening und während der Dauer der Studie an einer anderen Interventionsstudie teilgenommen.</p> <p>12. Die Studienteilnehmerin hat zuvor an einer klinischen Studie mit Fezolinetant teilgenommen.</p> <p>13. Die Studienteilnehmerin ist nicht in der Lage oder nicht willens, die Studienverfahren durchzuführen.</p> <p>14. Die Studienteilnehmerin leidet an einem Zustand, der sie nach Ansicht des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet macht.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Astellas Pharma Global Development Inc. 1 Astellas Way Northbrook, IL 60062, US</p> <p>Die Studie wurde an 69 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt: Kanada, Niederlande, Belgien, Frankreich, Spanien, Finnland, Ungarn, Italien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, Dänemark, Schweden, Norwegen, Polen, Deutschland, Türkei.</p>
5	Interventionen	Dosierung der Intervention:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Fezolinetant: 45 mg (eine 30 mg und eine 15 mg Filmtablette) einmal täglich (OD), oral • Placebo: Zwei Filmtabletten (eine 30 mg und eine 15 mg Placebo-Filmtablette) OD, oral <p>Den Patientinnen wurden zu den im Bewertungsschema angegebenen Terminen Arzneimittelkits für die Studie zugewiesen. Die Kits wurden in verblindeter Form von Astellas geliefert und enthielten Blisterhüllen mit Fezolinetant 15 mg und 30 mg Filmtabletten (für eine Gesamtdosis von 45 mg) oder einem entsprechenden Placebo.</p> <p>Die erste Dosis des Prüfpräparates wurde an Tag 1 im Studienzentrum unter Aufsicht des Studienpersonals verabreicht. An den Tagen der Visiten wurde die tägliche Dosis am Studienort unter Aufsicht des Studienpersonals oder zu Hause unter Aufsicht des häuslichen Gesundheitspersonals eingenommen, nachdem die Blutproben für die jeweilige vorherige Behandlungsdosis entnommen wurden. An allen anderen Tagen während des Behandlungszeitraums wurden die Patientinnen angewiesen, das Prüfpräparat morgens zu Hause mit einem Glas Wasser bei Raumtemperatur einzunehmen. Im Falle einer vergessenen Dosis sollte die Patientin die Dosis nachholen, sobald sie merkte, dass sie sie vergessen hatte, es sei denn, es waren seit der geplanten Einnahmezeit mehr als sechs Stunden vergangen. In diesem Fall sollte die Patientin die vergessene Dosis auslassen und mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren.</p> <p>Eine Änderung der Dosis war nicht gestattet. Im Falle einer vermuteten Überdosierung von Fezolinetant sollte die Patientin supportiv behandelt und beaufsichtigt werden. Gegebenenfalls sollte der behandelnde Arzt kontaktiert werden.</p> <p>Medikamente gegen VMS, die in den letzten zwölf Monaten vor dem Screening eingenommen wurden, sowie andere Medikamente, die 90 Tage vor dem Screening und bis zur ersten Dosis der Studienbehandlung (Behandlungszeitraum) eingenommen wurden, wurden im entsprechenden elektronisches Fallberichtsformular als vorherige Medikation dokumentiert.</p> <p>Patientinnen, die im Rahmen der Studie ausgeschlossene Medikamente einnahmen und bereit waren, diese Medikamente nach medizinischer Indikation und auf Empfehlung des Prüfarztes abzusetzen, konnten diese Medikamente ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung und bis Woche 27 absetzen. Bei Patientinnen mit vorheriger HT galt, dass die Therapie seit mindestens folgenden Zeiträumen vor dem Screening abgesetzt sein musste:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Eine Woche oder fünf Halbwertszeiten des vorherigen vaginalen Hormonproduktes (z. B. Ringe, Cremes, Gele und Einlagen), je nachdem, was länger ist; • Vier Wochen oder länger für frühere transdermale Östrogen- oder Östrogen/ Gestagen-Produkte; • Acht Wochen oder länger bei vorheriger oraler Östrogen- und/ oder Gestagentherapie; • Acht Wochen oder länger bei vorheriger intrauteriner Gestagentherapie; • Drei Monate oder länger bei vorheriger Gestagen-Implantat-Therapie und alleiniger Östrogen-Injektionstherapie; • Sechs Monate oder länger bei vorheriger Östrogenpellettherapie oder Gestageninjektionstherapie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 24</p> <p>Wichtigster Sekundäre Endpunkte: Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 24;</p> <p>Weitere Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung des Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b (PROMIS SD SF 8b) Gesamt-Scores von Baseline bis Woche 24; - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis zu den Wochen 1, 4, 8, 12, 16 und 20; - Mittlere Veränderung des Schweregrads der moderaten bis schweren VMS von Baseline zu den Wochen 1, 4, 8, 12, 16 und 20; - Mittlere prozentuale Veränderung der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline bis zu den Wochen 1, 4, 8, 12, 16, 20 und 24; - Responder der prozentualen Reduktion $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und bei 100% in der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu den Wochen 1, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 - Häufigkeit und Schweregrad von Unerwünschten Ereignissen, die während der Behandlung auftreten sind (engl. Treatment Emergent Adverse Events, TEAE), klinische Laborwerte, Vitalparameter und EKG <p>Explorative Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Serumkonzentrationen von Sexualhormonen und Sexualhormon-bindendem Globulin von Baseline bis zu den Wochen 12 und 24 - Plasmakonzentration von Fezolinetant und Fezolinetant-Metaboliten ES259564 - Mittlere Veränderung des PROMIS SD SF 8b Gesamt-Scores von Baseline bis Woche 4, 12 und 16 - Score des Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD), Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD) und Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptoms (PGI-C VMS) zur Woche 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung des Menopause-specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) Scores (Total und pro Einzeldomäne) von Baseline bis zu den Wochen 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-VMS Scores (pro Domäne) von Baseline bis zu den Wochen 4, 12, 16 und 24 - European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L)-Score in den Wochen 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale (EQ-5D-5L VAS) von Baseline bis zu den Wochen 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung des Female Sexual Function Index (FSFI)-Scores (Total und pro Einzeldomäne) von Baseline bis zu den Wochen 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung des Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4)-Scores (Total und pro Einzeldomäne) von Baseline bis zu den Wochen 4, 12, 16 und 24 - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von leichten, moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zur Woche 24) - Mittlere Veränderung des Schweregrads von leichtem, moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 24) - Tägliche mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis zu den Tagen 2 bis 7 (Woche 1) - Tägliche mittlere Veränderung des Schweregrads der moderaten bis schweren VMS von Baseline bis zu den Tagen 2 bis 7 (Woche 1) - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 23) - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten und schweren VMS von Baseline zu jeder Woche (bis zu Woche 23)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt sollten etwa 440 Patientinnen randomisiert werden, 220 Patientinnen in die Fezolinetant 45 mg Behandlungsgruppe und 220 Patientinnen in den Placebo-Arm im Verhältnis 1:1.</p> <p>Für einen paarweisen Vergleich des primären Endpunkts der mittleren Veränderung der täglichen Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis zur 24. Woche unter Verwendung eines zwei Stichproben-t-Test und eines zweiseitigen 5 %igen Alpha würden 220 Patientinnen in jeder Gruppe eine statistische Power von mindestens 80 % bieten, um einen Unterschied zu Placebo von -1,8 zu detektieren, wobei eine Standardabweichung von 5,6 angenommen wurde. Diese Größe wurde unter der Annahme berechnet, dass etwa 30 % der Patientinnen die Studie vorzeitig abbrechen könnten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interimsanalyse wurde in dieser Studie nicht durchgeführt.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der informierten Einwilligung • Lost-to Follow-up (Patientin ist nicht zu Nachbeobachtungsterminen erschienen) • Wenn es aus Sicherheitsgründen (nach Meinung des Prüfarztes) im besten Interesse der Patientin war, dass diese aus der Studie ausscheidet • Entwicklung einer akuten oder chronischen Begleiterkrankung, die die gleichzeitige Behandlung mit einer im Rahmen der Studie ausgeschlossenen Therapie erforderte • Aufhebung des Randomisierungscode während der Verabreichung des Prüfpräparates durch den Prüfarzt oder ein Mitglied des Standortpersonals. Wenn der Code vom Sponsor zum Zweck der Sicherheitsberichterstattung oder der Analyse eines frühen Zeitpunkts gebrochen wurde, konnte die Patientin in der Studie verbleiben • Entwicklung einer schweren hepatischen Laboranomalie, definiert als ALT oder AST > 8 × ULN • Bestätigte (innerhalb von 72 Stunden nach Mitteilung des Testergebnisses) schwere hepatische Anomalie, definiert als eine der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST > 5 × ULN für mehr als 2 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST > 3 × ULN und TBL > 2 ULN oder INR > 1,5 ○ ALT oder AST > 3 × ULN mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/ oder Eosinophilie (> 5 % Anstieg gegenüber der Baseline) <ul style="list-style-type: none"> • Die Patientin wurde schwanger • Anfrage des Sponsors <p>Patientinnen, die die Behandlung vor Woche 24 abbrachen, blieben in der Studie, um das elektronische VMS-Tagebuch und die ePRO-Bewertungen wie geplant bis Woche 24 auszufüllen. Patientinnen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen und in der Studie verblieben, wurden bis Woche 27 auf Nebenwirkungen, unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikationen beaufsichtigt. Der Grund für den Abbruch der Studienbehandlung wurde in der Krankenakte der Patientin dokumentiert.</p> <p>Der Sponsor konnte die Studie, entweder in ihrer Gesamtheit oder an jedem einzelnen Studienort, aus triftigen Gründen vorzeitig beenden, vorausgesetzt, die beabsichtigte Beendigung wurde vorher schriftlich mitgeteilt. Eine Vorankündigung war nicht erforderlich, wenn die Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken abgebrochen werden musste. Wenn der Sponsor die Studie aus Sicherheitsgründen abbrach, benachrichtigte er unverzüglich den Prüfarzt und gab anschließend eine schriftliche Anweisung zur Beendigung der Studie ab. Alle Patientinnen, die die Studienbehandlung abbrachen, verblieben in der Studie und sollten das elektronische VMS-Tagebuch und die ePRO-Bewertungen wie geplant bis Woche 24 weiter führen. Patientinnen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden bis zur Woche 27 auf AE, SAE und Begleitmedikationen bis Woche 27 beaufsichtigt. Die einzige Ausnahme hiervon war, wenn die Patientin ausdrücklich ihre Einwilligung zur weiteren Kontaktaufnahme mit ihr oder einem möglichen Vertreter zurückzog.</p> <p>Es wurden alle angemessenen Anstrengungen unternommen, um jede Patientin zu kontaktieren, die im Laufe der Studie nicht mehr zu Nachbeobachtungsterminen erschien, um studienbezogene Beurteilungen abzuschließen, ausstehende Daten zu erfassen und Prüfpräparate zurückzuerlangen. Diese Kontaktversuche wurden in der Krankenakte der Patientin dokumentiert.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch eine Interactive Response Technology (IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte nach Block-Randomisierungsschema stratifiziert nach Raucherstatus als Raucherin (derzeitige Raucherin) oder Nichtraucherin (ehemalige Raucherin oder Patientin, die noch nie geraucht hat).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Randomisierung wurde durch folgende Maßnahmen im Laufe der Studie sichergestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Identische Darreichungsform und Verpackung von Fezolinetant und Placebo • Behandelnde und behandelte Personen blieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet • Zuteilung der Medikation und des Placebos durch IRT
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Der Randomisierungsplan wurde durch einen unabhängigen unverblindeten Statistiker erstellt, die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte durch IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a. Verblindet b. Verblindet c. Verblindet Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant war identisch mit dem des Placebos, die Prüfpräparate waren also äußerlich nicht unterscheidbar.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfpräparate wurden beide in Blisterhüllen verpackt. Sowohl die Filmtabletten selbst als auch die Verpackung von Fezolinetant waren äußerlich identisch mit denen des Placebos. Beide Präparate wurden einmal täglich oral mit einem Glas Wasser bei Raumtemperatur eingenommen.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse der primären Endpunkte:</p> <p>VMS-Häufigkeit</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit prozentualer Reduktion um 100 %, ≥ 75 % und ≥ 50 % der durchschnittlichen täglichen Häufigkeit von moderaten und schweren Hitzewallungen gegenüber dem angegeben.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <p>VMS-Schwere</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\leq 0,45$ Punkte, entsprechend 15 % der maximalen VMS-Schwere von drei Punkten (Skala von 0-3) des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS gegenüber dem Baselinewert angegeben.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p> <p>PROMIS SD SF 8b</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit einer mindestens 15 %igen Verbesserung ($\geq 4,8$ Punkte) der Schlafstörungen gegenüber dem Baselinewert angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsarme werden RR, OR und die RD dargestellt. Das RR wurde über ein log-binomiales Regressionsmodell und das OR über ein logistisches Regressionsmodell bestimmt. Zur Ermittlung der RD wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. In allen Modellen wurden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe und Raucherstatus als Faktoren sowie der Baselinewert als Kovariate spezifiziert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Bei Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline werden nur Patientinnen mit vorhandenem Baselinewert berücksichtigt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird tabellarisch und graphisch dargestellt.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patientinnen in der Population des Safety Analysis Sets (SAF-Population) mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Patientinnen mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb einer AE nur einmal gezählt (jeweils mit dem höchsten Schweregrad).</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme werden das unstratifizierte Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Der p-Wert basiert auf einem exakten Test nach Fisher. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Nur signifikante AE nach SOC und PT werden in Abschnitt 4.3.1.3.5.1 dargestellt. Nicht-signifikante Ergebnisse befinden sich im Anhang 4-G im Abschnitt Safety. Nicht schwere AE nach SOC und PT werden ebenfalls nur im Anhang 4-G im Abschnitt Safety dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Durchgeführte Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 55, ≥ 55) oder (≥ 40 bis < 46, ≥ 46 bis < 51, ≥ 51 bis < 56, ≥ 56 bis < 61, ≥ 61 bis < 66) - Raucherstatus (Raucherin, Nichtraucherin) - Ethnizität (weiß, andere) - BMI (< 25 kg/ m², ≥ 25 kg/ m²) - Isolierte nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (ja, nein) - Nicht-alkoholische Steatohepatitis (ja, nein) - Geographische Region (Europa, andere) – posthoc analysiert <p>Teilweise erfolgte zur Darstellung im Dossier eine Vereinheitlichung der Subgruppenkategorien, um eine konsistente Ergebnisdarstellung mit den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2 und SKYLIGHT-4 zu gewährleisten. Siehe dazu die Beschreibung der Methodik im Hauptteil des Dossiers.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-107
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>a) Fezolinetant 45 mg: 227 Placebo: 226</p> <p>b) Fezolinetant 45 mg: 226 Placebo: 226</p> <p>c) Fezolinetant 45 mg: 226 (ITT Analysis Set)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo: 226 (ITT Analysis Set)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>In der mit Fezolinetant 45 mg behandelten Gruppe (n=227) erhielten 226 Patientinnen die Behandlung, eine Patientin erhielt keine Behandlung. Von diesen 226 Patientinnen, brachen 31 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=11) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=0) - Abweichung vom Protokoll (n=1) - Einwilligung widerrufen (n=17) - Anderes (n=2) <p>In der mit Placebo behandelten Gruppe (n=226) erhielten 226 Patientinnen Placebo. Von den 226 Patientinnen, die eine Behandlung mit Placebo erhielten, brachen 51 Patientinnen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=14) - Tod (n=0) - Lost to Follow-up (n=5) - Abweichung vom Protokoll (n=1) - Einwilligung widerrufen (n=30) - Anderes (n=1) <p>Im Verlauf der Studie wurde eine Patientin ausgeschlossen, die bereits in der SKYLIGHT-2-Studie eingeschlossen wurde. Da dies den Aufnahmekriterien der Studie widerspricht, wurde diese Patientin direkt nach Identifizierung aus der Studie genommen. Für die Auswertung wurde diese Patientin in den beiden Studien als separate Patientin behandelt.</p>
14	Aufnahme/ Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	23.11.2021 (Beginn der Screeningperiode) bis 30.06.2023 (Datum der letzten Erhebung)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<p>Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event); ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BRCA1/ 2: Brustkrebsgen 1/ 2; DBL: Direktes Bilirubin; ED: Early Discontinuation; ePRO: Electronic Patient Reported Outcomes; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; FSFI: Female Sexual Function Index; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HT: Hormontherapie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; INR: International Normalized Ratio; IRT: Interactive Response Technology; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; OD: Einmal täglich; 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; SAE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (engl. Serious Adverse Event); SOA: Schedule of Assessment; TBL: Gesamtbilirubin; TEAE: Unerwünschtes Ereignis, das während der Behandlung auftritt (engl. Treatment Emergent Adverse Event); ULN: Obere Grenze der Norm; VMS: Vasomotorische Symptome; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

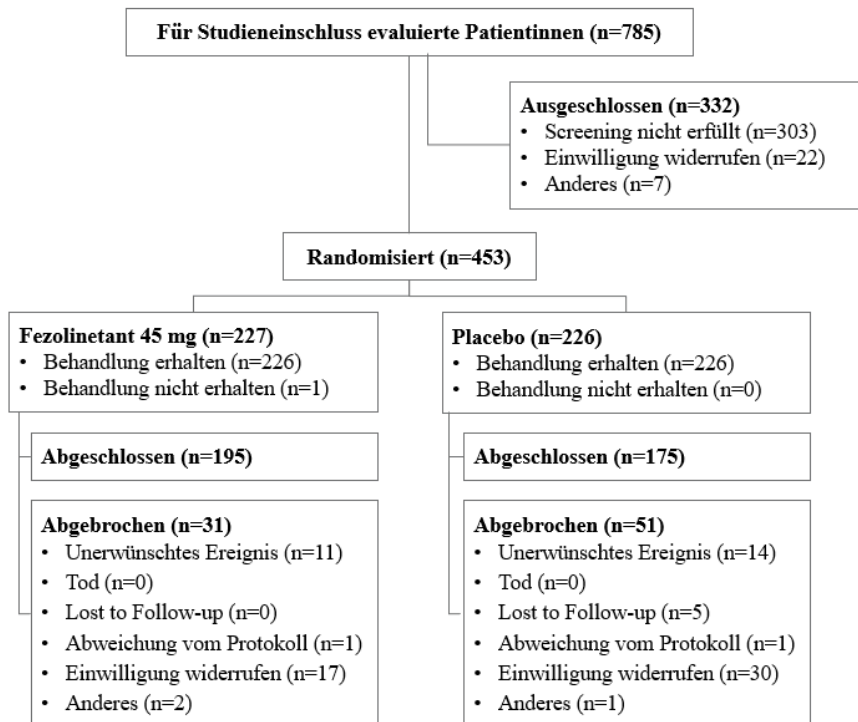


Abbildung 4-107: Darstellung des Patientenflusses der Studie DAYLIGHT

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SKYLIGHT-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause, Skylight-1	A
Studienprotokoll (CSP): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause, Skylight-1 – Version 3.0	B
Statistischer Analyseplan (SAP): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause, Skylight-1 - Version 2.0 (12-week Double-Blind Treatment Period)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der SKYLIGHT-1-Studie handelt es sich um eine dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert mittels Interactive Response Technology (IRT) in verblindeter Weise, sodass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientin wussten, welches Mittel verabreicht wurde. Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant war identisch mit dem des Placebos.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert mittels Interactive Response Technology (IRT) in verblindeter Weise, sodass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientin wussten, welches Mittel verabreicht wurde. Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant war identisch mit dem des Placebos.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der SKYLIGHT-1-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte nach einem Block-Randomisierungsschema nach Raucherstatus, was durch eine Interactive Response Technology (IRT) stratifiziert wurde. Das Personal des Studienzentrums verabreichte die Behandlung entsprechend der Zuweisung durch das IRT-System. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, sodass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientinnen wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde. Das Aussehen und die Form des Arzneimittels sowie die Verpackung von Fezolinetant und Placebo waren identisch. Beide Medikationen wurden oral verabreicht. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der SKYLIGHT-1-Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: VMS-Häufigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Endpunkt: VMS-Schwere

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Endpunkt: Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Endpunkt: Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (AE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SKYLIGHT-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause, Skylight-2	A
Studienprotokoll (CSP): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause, Skylight-2 – Version 3.0	B
Statistischer Analyseplan (SAP): A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause, Skylight-2 - Version 3.0 (12-week Double-Blind Treatment Period)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der SKYLIGHT-2-Studie handelt es sich um eine dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert mittels Interactive Response Technology (IRT) in verblindeter Weise, sodass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientin wussten, welches Mittel verabreicht wurde. Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant war identisch mit dem des Placebos.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert mittels Interactive Response Technology (IRT) in verblindeter Weise, sodass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientin wussten, welches Mittel verabreicht wurde. Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant war identisch mit dem des Placebos.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der SKYLIGHT-2-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte nach einem Block-Randomisierungsschema nach Raucherstatus, was durch eine Interactive Response Technology (IRT) stratifiziert wurde. Das Personal des Studienzentrums verabreichte die Behandlung entsprechend der Zuweisung durch das IRT-System. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, so dass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientinnen wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde. Das Aussehen und die Form des Arzneimittels sowie die Verpackung von Fezolinetant und Placebo waren identisch. Beide Medikationen wurden oral verabreicht. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der SKYLIGHT-2-Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: VMS-Häufigkeit

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Endpunkt: VMS-Schwere**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Endpunkt: Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Endpunkt: Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Schlafbezogene Beeinträchtigungen (PROMIS SRI SF 8a)****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Endpunkt: Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (AE)****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein****7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SKYLIGHT-4

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause, Skylight-4	A
Studienprotokoll (CSP): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause, Skylight-4– Version 3.2	B
Statistischer Analyseplan (SAP): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Clinical Study to Investigate the Long-Term Safety of Fezolinetant in Women Suffering From Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause, Skylight-4 - Version 2.0	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der SKYLIGHT-4-Studie handelt es sich um eine dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert mittels Interactive Response Technology (IRT) in verblindeter Weise, sodass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientin wussten, welches Mittel verabreicht wurde. Die Prüfpräparate wurden in verblindeter Form von Astellas geliefert und enthielten Blisterhüllen mit Fezolinetant oder dem entsprechenden Placebo. Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant war identisch mit dem des Placebos.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert mittels Interactive Response Technology (IRT) in verblindeter Weise, sodass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientin wussten, welches Mittel verabreicht wurde. Die

Prüfpräparate wurden in verblindeter Form von Astellas geliefert und enthielten Blisterhüllen mit Fezolinetant oder dem entsprechenden Placebo. Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant war identisch mit dem des Placebos.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der SKYLIGHT-4-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte nach einem Block-Randomisierungsschema nach Raucherstatus, was durch eine Interactive Response Technology (IRT) stratifiziert wurde. Das Personal des Studienzentrums verabreichte die Behandlung entsprechend der Zuweisung durch das IRT-System. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, sodass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientinnen wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde. Das Aussehen und die Form des Arzneimittels sowie die Verpackung von Fezolinetant und Placebo waren identisch. Beide Medikationen wurden oral verabreicht. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der SKYLIGHT-4-Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Endpunkt: Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (AE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AEI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DAYLIGHT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR): 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	A
Studienprotokoll (CSP): 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 – Amendment 2	B
Statistischer Analyseplan (SAP): 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	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der DAYLIGHT-Studie handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert mittels Interactive Response Technology (IRT) in verblindeter Weise, so dass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientin wussten, welches Mittel verabreicht wurde. Die Prüfpräparate wurden in verblindeter Form von Astellas geliefert und enthielten Blisterhüllen mit

Fezolinetant oder dem entsprechenden Placebo. Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant war identisch mit dem des Placebos.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen erhielten Fezolinetant oder Placebo randomisiert mittels Interactive Response Technology (IRT) in verblindeter Weise, so dass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientin wussten, welches Mittel verabreicht wurde. Die Prüfpräparate wurden in verblindeter Form von Astellas geliefert und enthielten Blisterhüllen mit Fezolinetant oder dem entsprechenden Placebo. Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Fezolinetant war identisch mit dem des Placebos.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der DAYLIGHT-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte nach einem Block-Randomisierungsschema nach Raucherstatus, stratifiziert durch eine Interactive Response Technology (IRT). Das Personal des Studienzentrums verabreichte die Behandlung entsprechend der Zuweisung durch das IRT-System. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, sodass weder der Prüfarzt, das Studienleitungsteam des Sponsors, das klinische Personal noch die Patientinnen wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde. Das Aussehen und die Form des Arzneimittels sowie die Verpackung von Fezolinetant und Placebo waren identisch. Beide Medikationen wurden oral verabreicht. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der DAYLIGHT-Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: VMS-Häufigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

 niedrig hoch

Endpunkt: VMS-Schwere**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

 niedrig hoch**Endpunkt: Patient Global Impression of Change in VMS (PGI-C VMS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Endpunkt: Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Endpunkt: Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance (PGI-S SD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Endpunkt: Patient Global Impression of Change in Sleep Disturbance (PGI-C SD)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Endpunkt: Psychische Gesundheit (PHQ-4)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Endpunkt: Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Menopausen-spezifische Lebensqualität (MENQOL)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Weibliche Sexualfunktion (FSFI)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (AE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch****Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).
- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*

- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Statistische Outputs

Siehe separates Dokument.