

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)

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

Vom 1. August 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fezolinetant (Veoza) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4	Therapiekosten.....	16
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	21
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	24
4.	Verfahrensablauf.....	24

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fezolinetant (Veoz) gemäß Fachinformation

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fezolinetant:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus)
- b) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fezolinetant:

- Beobachtendes Abwarten

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

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

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Zur systemischen Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus bzw. bei Frauen ohne Uterus kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel Estrogene in Kombination mit Gestagenen bzw. nur Estrogene in Frage.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der GKV erbringbar ist, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

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

In der Gruppe a) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus) bestimmt.

In der Gruppe b) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der Gruppe a) und b) in der Postmenopause befinden.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fezolinetant wie folgt bewertet:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fezolinetant gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie DAYLIGHT und Ergebnisse von Teilpopulationen der Studien SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 vor.

DAYLIGHT

Bei der Studie DAYLIGHT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der insgesamt 453 Patientinnen im Verhältnis 1:1 mit Fezolinetant oder Placebo behandelt wurden. Eingeschlossen wurden menopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert waren. Die Patientinnen mussten in den letzten 10 Tagen vor Randomisierung im Mittel mindestens 7 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag berichtet haben. Für die Erfüllung des Einschlusskriteriums „für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt“ musste mindestens 1 der nachfolgenden vier Kriterien erfüllt sein: Vorliegen einer Kontraindikation (z.B. Patientinnen mit Brustkrebs oder estrogenabhängigen Tumoren in der Vorgeschichte), eines Risikofaktors (z.B. Patientinnen mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte), Abbruch einer Hormonersatztherapie (aufgrund von mangelnder Wirksamkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen oder auf ärztlichen Rat) oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie.

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

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

SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2:

Bei den Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien, in denen Fezolinetant in zwei Dosierungen mit Placebo verglichen wurde. Eingeschlossen wurden menopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert waren. Die Studien umfassten ein bis zu 50-tägiges Screening und eine placebokontrollierte Behandlung bis Woche 12. Anschließend erfolgte die Behandlung bis Woche 52 im Rahmen einer nicht-kontrollierten Extensionsphase. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation „für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt“ vor, basierend auf den 4 Kriterien Kontraindikation (ohne Porphyrie), Risikofaktor, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie.

SKYLIGHT 4

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

Berücksichtigung der Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2

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

Für die Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren daher jeweils Auswertungen einer Teilpopulation nachgereicht, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag. Patientinnen mit Risikofaktor für eine Hormonersatztherapie werden nur dann berücksichtigt, wenn zusätzlich 1 weiteres der oben genannten Kriterien erfüllt war. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Teilpopulation der Studie DAYLIGHT werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

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

Der G-BA geht davon aus, dass Fezolinetant für die Dauer der vasomotorischen Symptome eingenommen wird, gemäß Fachinformation liegen keine Einschränkungen in Bezug auf die Behandlungsdauer vor. Studien zeigen, dass häufige Hitzewallungen (an mehr als 6 Tagen in den letzten 2 Wochen) sowie moderate bis schwere Hitzewallungen durchschnittlich über einen Zeitraum von 7,4 Jahren auftreten² und etwa 4,5 Jahre ab der letzten Regelblutung

² Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Peri- und Postmenopause -

andauern^{3,4}. Unter Berücksichtigung der Dauer der bestehenden Symptomatik in der vorliegenden Indikation wird eine vergleichende Studiendauer von 12 Wochen als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die vorgelegten Daten der Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 werden daher für Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

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

moderate und schwere vasomotorische Symptome

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

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

Diagnostik und Interventionen; S3-Leitlinie, Langversion 1.1 [online]. AWMF-Registernummer 015-062. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020.

3 Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern Med 2015; 175(4): 531-539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.

4 Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. Menopause 2014; 21(9): 924-932. <https://doi.org/10.1097/GME.000000000000196>.

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

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

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

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

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

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

Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)

In der Studie DAYLIGHT wurde die Kurzform des Fragebogens PROMIS SD SF 8b zur patientenberichteten Erhebung von Schlafstörungen eingesetzt. PROMIS ist ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht. Die Auswertungen im Dossier beruhte entgegen dem im PROMIS-Manual beschriebenen Vorgehen nicht auf transformierten Werten und war daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

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

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

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

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

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

Weibliche Sexualfunktion (FSFI)

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

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

Allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4)

Der PHQ-4 besteht aus 2 Fragen zur Depression und 2 Fragen zu Angststörungen und erfragt die Beschwerden der letzten 2 Wochen auf einer 4-Punkt Likert-Skala. Daraus ergeben sich ein Gesamtscore (Skalenspannweite 0 bis 12 Punkte) sowie die beiden Subskalen Angst und Depression (jeweils 0 bis 6 Punkte). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden post hoc definierte Responderanalyse mit einer Verbesserung des PHQ-4-Gesamtscores um $\geq 1,8$ Punkte herangezogen, da dieses Responsekriterium 15 % der Skalenspannweite entspricht.

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

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

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

Lebensqualität

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

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

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

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

Nebenwirkungen

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

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

Spezifische unerwünschte Ereignisse

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

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

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant für Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie DAYLIGHT zu Woche 24 vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Teilpopulation betrachtet, die ausschließlich Patientinnen umfasst, bei denen mindestens 1 der Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie vorlag.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Ereignisse auf.

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

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

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

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

Bei der Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Patientinnen durch die vorliegenden vasomotorischen Symptome ergeben sich jedoch relevante Unsicherheiten. Zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen keine Angaben vor. Die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen beruht zudem ausschließlich darauf, ob die gerade durchgeführte Aktivität fortgesetzt werden konnte oder nicht. Bei dem Endpunkt Schlafstörungen bestehen ebenfalls Unsicherheiten, da unklar bleibt, ob für die Auswertung die bevorzugte Transformierungsmethode verwendet wurde. Grundsätzliche Unsicherheiten ergeben sich auch aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT: Die Zeit seit Beginn der Amenorrhö betrug bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monate, während es im Kontrollarm 56,9 Monate waren. Die Zeit seit Beginn der Hitzewallungen war

zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (64,2 bzw. 60,7 Monate), die Dauer der menopausalen Beschwerden ist jedoch länger anhaltend, wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, als wenn die Beschwerden erst postmenopausal beginnen². Es ist daher unklar, inwieweit sich ggf. mehr Patientinnen im Interventionsarm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem die menopausalen Beschwerden bereits abnehmen.

Für Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, wird daher in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten ein geringer Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Die Aussagesicherheit wird daher als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden.

Patientenpopulation a) umfasst Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus) bestimmt.

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

Patientenpopulation b) umfasst Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt. Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie DAYLIGHT und Ergebnisse von Teilpopulationen der Studien SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 vor.

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

In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Ereignisse auf.

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

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

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

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

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

Für Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-

Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, wird daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Der Nutzen einer Langzeitbehandlung muss regelmäßig geprüft werden, da die Dauer der VMS individuell unterschiedlich sein kann. Frauen, die sich einer onkologischen Behandlung (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie, Antihormontherapie) gegen Brustkrebs oder andere östrogenabhängige Malignome unterziehen, wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen. Daher ist Fezolinetant nicht für die Anwendung in dieser Population empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht bekannt sind.

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

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

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fezolinetant	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonerstattherapie (Estrogen/Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus)				
Estrogen/Gestagen Kombination				
Estradiol + Drospirenon	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
nur Estrogen				
Estradiol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

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

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

Verbrauch:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fezolinetant	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	365,0	365,0 x 45 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (Estrogen/Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus)					
Estrogen/Gestagen Kombination					
Estradiol + Drospirenon	1 mg/2 mg	1 mg/2 mg	1 x 1 mg/ 2 mg	365,0	365,0 x 1 mg/2 mg
nur Estrogen					
Estradiol	1 mg – 2 mg	1 mg – 2 mg	1 x 1 mg - 1 x 2 mg	365,0	365,0 x 1 mg – 365,0 x 2 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fezolinetant	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	365,0	365,0 x 45 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fezolinetant 45 mg	100 FTA	264,18 €	2,00 €	14,00 €	248,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Estradiol 1 mg/2 mg ⁵	84 FTA	37,41 €	2,00 €	2,06 €	33,35 €
Estradiol 1 mg ⁵	84 FTA	18,55 €	2,00 €	0,57 €	15,98 €

⁵ Festbetrag

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

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2024

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

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

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

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

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2024 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken