

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Fezolinetant (D-1035)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Juni 2024

von 10:59 Uhr bis 11:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Felder

Frau Dr. Julian

Frau Dr. Zimmermann

Frau Hoffmann

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

Herr PD Dr. Deten

Frau Dr. Plate

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

Herr Wüstenberg

Frau Matischak

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

Herr Prof. Dr. Kiesel

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

Frau Dr. Schwenkhagen

Frau Dr. Schaudig

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

Herr Dr. Paulus

Frau Dr. Einhart

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

Herr Bussilliat



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

mals zumindest artikuliert wurden – Kausalität fraglich, alles unbestritten –, betrachten zu können. Dennoch müsste man sich über die Studiendauer, über die Beobachtungsdauer sicherlich noch etwas mehr Gedanken machen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

angesprochen worden, dass es hier Unsicherheiten gibt –, und sie wollen wir uns natürlich angucken.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 11:44 Uhr