

Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause)

Addendum zum Projekt A24-15
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white capital letters.

ADDENDUM

Projekt: A24-69

Version: 1.0

Stand: 12.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1824

DOI: 10.60584/A24-69

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause) – Addendum zum Projekt A24-15

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.06.2024

Interne Projektnummer

A24-69

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-69>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause); Addendum zum Projekt A24-15 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-69>.

Schlagwörter

Fezolinetant, Menopause, Nutzenbewertung, NCT04003155, NCT04003142, NCT04003389, NCT05033886

Keywords

Fezolinetant, Menopause, Benefit Assessment, NCT04003155, NCT04003142, NCT04003389, NCT05033886

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Eingeschlossene Studien	3
2.2 Studiencharakteristika.....	3
2.3 Eingeschlossene Endpunkte	5
2.4 Verzerrungspotenzial.....	12
2.5 Ergebnisse	13
2.6 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	18
2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen	19
2.7.1 Beurteilung des Zusatznutzen auf Endpunktebene	19
2.7.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	23
2.8 Zusammenfassung.....	24
3 Literatur	25
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten.....	4
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten.....	5
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten	7
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten.....	12
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten	14
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten	21
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	23
Tabelle 9: Fezolinetant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
Tabelle 10: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo.....	27
Tabelle 11: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo.....	28
Tabelle 12: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo.....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FSFI	Female Sexual Function Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MENQOL	Menopause-Specific Quality of Life
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PHQ	Patient Health Questionnaire
PROMIS	Patient-reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Sleep Disturbance
SF 8b	Short Form 8b
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VMS	vasomotorische Symptome
WPAI	Work Productivity and Activity Index

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.06.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-15 (Fezolinetant – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme [2,3] legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vor, die über die Angaben im Dossier [4] hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen der Studie DAYLIGHT (neue Analysen zur modifizierten Analysepopulation nach 24 Wochen) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier. Zudem sollen die pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Daten / Informationen [5,6] berücksichtigt werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Im Dossier [4] hat der pU für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung von Fezolinetant (Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt) die randomisierten kontrollierten Studien (RCT) SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2, SKYLIGHT 4 und DAYLIGHT herangezogen. Die Auswertungen basierten jeweils auf Patientinnen, für die nach Einschätzung des pU eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt. Wie in der Dossierbewertung A24-15 [1] ausführlich begründet, wurden die vom pU vorgelegten Daten nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Während für die vom pU ausgewertete Patientenpopulation aus den Studien DAYLIGHT und SKYLIGHT 4 jeweils nicht hinreichend sicher war, dass mindestens 80 % der Patientinnen Fragestellung 2 entsprechen, sind die Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 mit einem vergleichenden Behandlungszeitraum von 12 Wochen zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens von Fezolinetant.

Für die Studien DAYLIGHT, SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 hat der pU im Stellungnahmeverfahren und im Nachgang der mündlichen Anhörung 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. Wie in Dossierbewertung A24-15 beschrieben ist, sind die Kriterien Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie als adäquat einzuschätzen, um die Patientenpopulation, für die eine Hormonersatztherapie nicht infrage kommt, abzugrenzen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Teilpopulation der Studie DAYLIGHT werden daher zur Nutzenbewertung herangezogen. Alle folgenden Angaben beziehen sich auf die relevante Teilpopulation. Die nachgereichten Auswertungen der Studien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 sind jedoch aufgrund der zu kurzen Studiendauer weiterhin nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Für die Studie SKYLIGHT 4 stellt der pU im Stellungnahmeverfahren klar, dass der Anteil der Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Fezolinetant nicht quantifiziert werden kann, da die Häufigkeit und Schwere der vasomotorischen Symptome in der Studie nicht erhoben wurden. Die Studie SKYLIGHT 4 wird daher in Übereinstimmung mit den pU nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zu Fragestellung 1 der Dossierbewertung (Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt) liegen weiterhin keine Daten vor.

Nachfolgend werden auftragsgemäß die im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen der Studie DAYLIGHT (neue Analysen zur modifizierten Analysepopulation nach 24 Wochen) und die im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Daten bewertet.

Die Abschnitte 2.1 bis 2.7.2 beziehen sich ausschließlich auf Fragestellung 2 der Dossierbewertung A24-15. Im Abschnitt 2.8 erfolgt eine Aussage zum Zusatznutzen für beide Fragestellungen.

2.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
2693-CL-0312 (DAYLIGHT^d)	nein	ja	nein	ja [7]	ja [8,9]	nein
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool für die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung von Fezolinetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie DAYLIGHT und weicht von dem Studienpool des pU ab, der zusätzlich die Studien SYKLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 berücksichtigt. Da in der placebokontrollierten Studie regelmäßige Visiten (alle 2 bis 4 Wochen) stattfanden, wird dies im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

2.2 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie DAYLIGHT findet sich in der Dossierbewertung A24-15.

Patientencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der Studie DAYLIGHT.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten

Studie Charakteristikum Kategorie	Fezolinetant N ^a = 195	Placebo N ^a = 186
DAYLIGHT		
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (5)	54 (5)
geographische Region, n (%)		
Europa	157 (81)	155 (83)
Nordamerika	38 (20)	31 (17)
Raucherstatus, n (%)		
Raucherin ^b	25 (13)	26 (14)
Nichtraucherin ^c	170 (87)	160 (86)
Zeit seit Beginn der Hitzewallungen [Monate], MW (SD)	64,2 (54)	60,7 (52)
Amenorrhoe, n (%)	184 (94)	174 (94)
Zeit seit Beginn der Amenorrhoe [Monate], MW (SD)	72,9 (61)	56,9 (48)
Oophorektomie, n (%)	20 (10)	17 (9)
Hysterektomie, n (%)	37 (19)	19 (10)
Kriterium Nichtinfragekommen einer HRT ^d , n (%)		
Kontraindikation	27 (14)	23 (12)
Abbruch einer HRT	54 (28)	58 (31)
Entscheidung gegen eine HRT nach einem ärztlichen Beratungsgespräch	134 (69)	120 (65)
Risikofaktor ^e	52 (27)	63 (34)
Therapieabbruch, n (%) ^f	25 (13)	43 (23)
Studienabbruch, n (%) ^g	15 (8)	31 (17)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. bezieht derzeitige Raucherinnen ein</p> <p>c. bezieht ehemalige Raucherinnen oder Patientinnen ein, die noch nie geraucht haben</p> <p>d. mehrere Kriterien je Patientin möglich</p> <p>e. umfasst ausschließlich Patientinnen, die mindestens eine weitere Kategorie erfüllen (Kontraindikation, Abbruch der HRT, Entscheidung gegen eine HRT nach einem ärztlichen Beratungsgespräch)</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Randomisierten): Widerruf der Einwilligungserklärung (11 [5,6 %] vs. 24 [12,9 %] Patientinnen) und UEs (11 [5,6 %] vs. 13 [7,0 %] Patientinnen)</p> <p>g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Randomisierten): Widerruf der Einwilligungserklärung (10 [5,1 %] vs. 21 [11,3 %] Patientinnen) und Lost to Follow up (1 [0,5 %] vs. 6 [3,2 %] Patientinnen)</p> <p>HRT: Hormonersatztherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind zwischen den Studienarmen der DAYLIGHT weitgehend vergleichbar. Unterschiede zeigten sich bei der Zeit

seit Beginn der Amenorrhö, die bei Patientinnen im Interventionsarm im Mittel 72,9 Monaten betrug, während es 56,9 Monate im Kontrollarm waren. Zudem lag der Anteil an Patientinnen mit Hysterektomie im Interventionsarm bei 19 % und war damit höher als im Kontrollarm (10 %).

Der Anteil der Patientinnen mit Therapieabbruch war im Kontrollarm mit 23 % höher als im Interventionsarm mit 13 %. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Widerruf der Einwilligungserklärung und das Auftreten von Nebenwirkungen. Auch der Anteil der Patientinnen mit Studienabbruch war im Kontrollarm (17 %) deutlich höher als im Interventionsarm (8 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 3 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DAYLIGHT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DAYLIGHT als niedrig eingestuft.

2.3 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Reduktion moderater und schwerer vasomotorischer Symptome
 - Schlafstörungen, erhoben mittels Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form (PROMIS SD SF) 8b

- weibliche Sexualfunktion, erhoben mittels Female Sexual Function Index (FSFI)
- allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen, erhoben mittels Patient-Health-Questionnaire(PHQ)-4
- Gesundheitszustand, erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen (Systemorganklasse [SOC], SUEs)
 - leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ], SUEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) sowie in seiner Stellungnahme weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität ^a	Moderate / schwere VMS	Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)	Weibliche Sexualfunktion (FSFI)	Allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MENQOL) ^b	SUEs	Abbruch wegen UEs	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC, SUEs)	Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, SUEs) ^c	Weitere spezifische UEs
DAYLIGHT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d
<p>a. operationalisiert als UEs, die zum Tod führten b. operationalisiert über die 4 Einzeldomänen: vasomotorisch, psychosozial, physisch und sexuell c. in der Studie als UESI prädefiniert d. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs identifiziert.</p> <p>FSFI: Female Sexual Function Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; PHQ: Patient Health Questionnaire; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SD: Sleep Disturbance; SF 8B: Short Form 8b; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Sleep Disturbance; SF: Short Form; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala; VMS: vasomotorische Symptome</p>												

Anmerkungen zu Endpunkten

Responderanalysen zur Verbesserung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat

Der pU stellt in seinem Dossier sowie in seiner Stellungnahme für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils Responderanalysen zur Verbesserung zu Woche 24 sowie stetige Auswertungen zur Änderung im Vergleich zu Studienbeginn dar. Das Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine Verbesserung der Symptomatik [10], weshalb jeweils die Analysen zum Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung zu Woche 24 herangezogen werden.

Vasomotorische Symptome

Häufigkeit und Schwere der vasomotorischen Symptome (erfasst über elektronisches Tagebuch)

In der Studie DAYLIGHT erfassten die Patientinnen mithilfe eines elektronischen Tagebuchs täglich die Schwere und den Zeitpunkt der aufgetretenen Hitzewallungen, wobei Schwitzen über den Schweregrad berücksichtigt wurde. Unterschieden wurden die Schweregrade mild, moderat und schwer:

- mild: Hitzegefühl ohne Schwitzen
- moderat: Hitzegefühl mit Schwitzen, aber Fähigkeit, die Aktivität fortzusetzen
- schwer: Hitzegefühl mit Schwitzen, das zur Einstellung der Aktivität führt

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzen unter anderem die Endpunkte Häufigkeit und Schwere der vasomotorischen Symptome heran. 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 basierend auf folgender Formel ermittelt:

$$\frac{([Anzahl\ moderater\ Hitzewallungen\ pro\ Tag * 2] + [Anzahl\ schwerer\ Hitzewallungen\ pro\ Tag * 3])}{Gesamtanzahl\ moderater\ und\ schwerer\ Hitzewallungen\ pro\ Tag}$$

Traten an einem Tag keine moderaten oder schweren Hitzewallungen auf, wurde der Tageswert auf 0 gesetzt. Traten moderate bis schwere Hitzewallungen auf, lag der Tageswert zwischen 2 und 3. Tageswerte zwischen 0 und 1 sind basierend auf der Formel nicht möglich. Für den gemittelten Wochenwert können sich Werte von 0 bis 3 ergeben.

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. Dies bedeutet, dass bei den Patientinnen zu Woche 24 keinerlei moderate bis schwere Hitzewallungen mehr auftraten. Diese vom pU für die Häufigkeit der vasomotorischen Symptome vorgelegte Operationalisierung berücksichtigt gleichermaßen Anzahl und Schwere der aufgetretenen Hitzewallungen, sodass auf eine separate Betrachtung der Schwere der vasomotorischen Symptome verzichtet wird.

Im Stellungnahmeverfahren hat der pU zusätzlich Auswertungen zur Häufigkeit und Schwere der vasomotorischen Symptome jeglicher Schwere (mild / moderat / schwer) vorgelegt. Es wird ergänzend der Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion jeglicher vasomotorischen Symptome um 100 % gegenüber Baseline für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

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. Der pU legt in seinem Dossier post hoc definierte Responderanalysen unter Berücksichtigung von Patientinnen vor, die ihre Symptomatik als „sehr viel besser“ oder „viel besser“ im Vergleich zu Behandlungsbeginn einschätzten.

Die vom pU für den PGI-C gewählte Formulierung der Frage verknüpft die beiden Symptome Hitzewallungen / Nachtschweiß miteinander, sodass bei der Beantwortung der Frage ggf. unklar ist, ob sich die Antwort auf eines der beiden abgefragten Symptome oder auf beide bezieht. Darüber hinaus liegt mit der vom pU vorgelegten Responderanalyse zur Reduktion der vasomotorischen Symptome (siehe vorherigen Abschnitt) eine geeignete Operationalisierung der vasomotorischen Symptome vor. Der Endpunkt patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGI-C VMS) wird daher ergänzend dargestellt.

Schlafstörungen

PROMIS SD SF 8b

In der Studie DAYLIGHT wurden Schlafstörungen über PROMIS erhoben. PROMIS ist ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht. In der Studie DAYLIGHT wurde die Kurzform des Fragebogens PROMIS SD SF 8b zur patientenberichteten Erhebung von Schlafstörungen eingesetzt. Die Auswertungen im Dossier waren jedoch für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie entgegen dem im PROMIS-Manual [11] beschriebenen Vorgehen nicht auf transformierten Werten basierten.

Im Stellungnahmeverfahren hat der pU für den mittels PROMIS SD SF 8b erhobenen Endpunkt Schlafstörungen post hoc durchgeführte Responderanalysen basierend auf transformierten Werten vorgelegt. Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben gibt es gemäß den PROMIS-Manualen [11] 2 Methoden für die Transformierung der Rohwerte: Zum einen die manuelle Transformierung über die Konvertierungstabelle im entsprechenden Manual, zum anderen das sogenannte „Response Scoring Pattern“ über den HealthMeasures Scoring Service [12]. Gemäß dem PROMIS-Manual sollte die Nutzung der „Response Scoring Pattern“ bevorzugt werden, da es akkurater misst und besser mit fehlenden Werten umgeht. Der pU macht keine Angabe dazu, welche Transformierungsmethode er verwendet hat.

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

transformierten Werten) und kann gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [13] berücksichtigt werden.

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. Für den PGI-S SD gaben die Patientinnen zu Studienbeginn und zu Woche 24 auf einer 4 Punkte umfassenden Skala (von „keine Probleme“ bis „schwere Probleme“) den Schweregrad ihrer Schlafprobleme an. Für den PGI-C SD gaben die Patientinnen auf einer 7 Punkte umfassenden Skala (von „viel besser“ bis „viel schlechter“) zu Woche 24 an, wie sich ihre Schlafprobleme im Vergleich zu Studienbeginn verändert haben. Da mit dem PROMIS SD SF 8b ein valides Instrument zur Erfassung der Schlafstörungen vorliegt, das die Schlafstörungen detailliert über mehrere Fragen abdeckt, werden der PGI-S SD und der PGI-C SD nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Weibliche Sexualfunktion (FSFI)

Der FSFI wurde entwickelt, um die sexuelle Funktion bei Frauen zu erfassen [14]. 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 Responderanalyse mit einer die Verbesserung des FSFI-Gesamtscores um $\geq 5,1$ Punkte herangezogen. Dieses Responsekriterium entspricht 15 % der Skalenspannweite.

Allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4)

Der PHQ-4 ist ein kurzer Fragebogen zum Screening auf einen Verdacht von Angst und Depressionen [15,16]. 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. Dieses Responsekriterium entspricht 15 % der Skalenspannweite.

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MENQOL)

Der MENQOL-Fragebogen wurde spezifisch zur Erfassung der Lebensqualität von Frauen in der Menopause entwickelt [17]. Die in der Studie DAYLIGHT eingesetzte Version des 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. Dieses Responsekriterium entspricht 15 % der Skalenspannweite der Subskalen.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu SUEs sowie Abbruch wegen UEs enthalten Ereignisse der Grunderkrankung. Aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zur relevanten Teilpopulation sowie den Angaben im Studienbericht zur Gesamtpopulation geht auf Basis der UEs auf SOC- und PT-Ebene hervor, dass der Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung gering ist, sodass die Daten für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Anmerkungen zu den vorgelegten Analysen

Geplante Dauer der Nachbeobachtung nach Therapie

Gemäß Studienprotokoll sollten nach Abbruch der Studienbehandlung Morbiditätsendpunkte bis Woche 24 und Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis Woche 27 weiter erhoben werden. Im Dossier sowie in den Stellungnahmen legt der pU hingegen Auswertungen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen vor, in die alle UEs eingingen, die nach erster Anwendung der Studienmedikation und bis 21 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.

2.4 Verzerrungspotenzial

Tabelle 5 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ereignisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität ^a	Moderate / schwere VMS	Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)	Weibliche Sexualfunktion (FSFI)	Allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4)	Gesundheitszustand (EQ 5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MENQOL) ^b	SUEs	Abbruch wegen UEs	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC, SUEs)	Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, SUEs) ^c	Weitere spezifische UEs	
DAYLIGHT	N	H ^d	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	–

a. operationalisiert als UEs, die zum Tod führten
 b. operationalisiert über die 4 Einzeldomänen: vasomotorisch, psychosozial, physisch und sexuell
 c. in der Studie als UESI prädefiniert
 d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 e. hoher Anteil von Patientinnen (> 10 %) sowie großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte), die als Non-Responder imputiert wurden

FSFI: Female Sexual Function Index; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; N: niedrig; PHQ: Patient Health Questionnaire; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SD: Sleep Disturbance; SF 8B: Short Form 8b; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Sleep Disturbance; SF: Short Form; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala; VMS: vasomotorische Symptome

In der Studie DAYLIGHT wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als hoch eingestuft. Für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist dies durch die hohen und zwischen den Behandlungsmethoden diskrepanten Anteile an ersetzten Werten (Non-Responder-Imputation) begründet. Für den Endpunkt Gesamtmortalität, der über die Erhebung der UEs erfasst wurde, und die Endpunkte der

Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Grund hierfür sind unterschiedliche Anteile an Therapie- und Studienabbrüchen zwischen den Studienarmen (siehe Abschnitt 2.2).

2.5 Ergebnisse

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Fezolinetant mit beobachtendem Abwarten bei Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt, zusammen. Die vom pU in der Stellungnahme und im Nachgang zur mündlichen Anhörung vorgelegten Daten werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt	Fezolinetant		Placebo		Fezolinetant vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
DAYLIGHT (Woche 24)					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^a	195	0 (0)	186	0 (0)	–
Morbidität					
moderate / schwere VMS (Reduktion um 100 %) ^b	195	47 (24,1)	186	19 (10,2)	2,34 [1,43; 3,83]; < 0,001 ^c
<i>milde / moderate / schwere VMS (Reduktion um 100 %)^d (ergänzend dargestellt)</i>	195	32 (16,4)	186	9 (4,8)	3,38 [1,66; 6,88]; < 0,001 ^c
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b, Verbesserung ≥ 7,14 Punkte) ^e	195	99 (50,8)	185	52 (28,1)	1,74 [1,33; 2,26]; < 0,001 ^c
Sexualfunktion (FSFI, Verbesserung ≥ 5,1 Punkte) ^f	195	36 (18,5)	184	33 (17,9)	1,06 [0,69; 1,61]; 0,803 ^c
Verlangen (Verbesserung ≥ 0,72 Punkte) ^g	195	46 (23,6)	184	30 (16,3)	1,43 [0,95; 2,16]
Erregung (Verbesserung ≥ 0,9 Punkte) ^h	195	51 (26,2)	184	35 (19,0)	1,38 [0,94; 2,01]
Lubrikation (Verbesserung ≥ 0,9 Punkte) ^h	195	45 (23,1)	184	42 (22,8)	1,03 [0,71; 1,48]
Orgasmus (Verbesserung ≥ 0,9 Punkte) ^h	195	35 (17,9)	184	35 (19,0)	0,97 [0,64; 1,47]
allgemeine Zufriedenheit (Verbesserung ≥ 0,8 Punkte) ⁱ	195	48 (24,6)	184	45 (24,5)	1,08 [0,79; 1,49]
Schmerzen (Verbesserung ≥ 0,9 Punkte) ^h	195	36 (18,5)	184	31 (16,8)	1,13 [0,74; 1,73]

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt	Fezolinetant		Placebo		Fezolinetant vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4, (Verbesserung \geq 1,8 Punkte) ^j	195	71 (36,4)	184	50 (27,2)	1,23 [0,94; 1,62]; 0,137 ^c
Angst (Verbesserung \geq 0,9 Punkte) ^k	195	81 (41,5)	184	63 (34,2)	1,18 [0,94; 1,49] ^c
Depression (Verbesserung \geq 0,9 Punkte) ^k	195	80 (41,0)	184	54 (29,3)	1,22 [0,94; 1,58] ^c
<i>patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGI-C VMS)^l (ergänzend dargestellt)</i>	195	141 (72,3)	186	74 (39,8)	1,82 [1,49; 2,21]; < 0,001 ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung \geq 15 Punkte) ^m	195	30 (15,4)	184	26 (14,1)	1,09 [0,67; 1,77]; 0,731 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
MENQOL (Verbesserung \geq 1,05 Punkte) ⁿ					
vasomotorisch	195	136 (69,7)	184	89 (48,4)	1,45 [1,23; 1,73]; < 0,001 ^c
psychosozial	195	94 (48,2)	184	62 (33,7)	1,35 [1,08; 1,69]; 0,009 ^c
physisch	195	87 (44,6)	184	54 (29,3)	1,47 [1,14; 1,89]; 0,003 ^c
sexuell	195	72 (36,9)	184	47 (25,5)	1,33 [1,02; 1,75]; 0,036 ^c
Nebenwirkungen					
UEs ^o (ergänzend dargestellt)	195	126 (64,6)	186	111 (59,7)	–
SUEs ^o	195	7 (3,6)	186	6 (3,2)	1,11 [0,38; 3,25]; > 0,999 ^p
Abbruch wegen UEs ^o	195	11 (5,6)	186	13 (7,0)	0,81 [0,37; 1,76]; 0,675 ^p
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC, SUEs)	195	0 (0)	186	0 (0)	–
leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, SUEs) ^q	195	2 (1,0)	186	0 (0)	4,77 [0,23; 98,71]; 0,499 ^p

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt	Fezolinetant		Placebo		Fezolinetant vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<p>a. operationalisiert als UEs, die zum Tod führten</p> <p>b. Anteil Patientinnen mit einer Reduktion um 100 % der durchschnittlichen täglichen Häufigkeit von moderaten und schweren Hitzewallungen gegenüber Studienbeginn.</p> <p>c. RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf log-binomialer Regression mit Behandlungsgruppe und Raucherstatus (aktuell vs. früher/ nie) als Faktoren und dem Baselinewert als Kovariate. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder Imputation ersetzt.</p> <p>d. Anteil Patientinnen mit einer Reduktion um 100 % der durchschnittlichen täglichen Häufigkeit von milden, moderaten und schweren Hitzewallungen gegenüber Studienbeginn.</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores PROMIS SD SF 8b um ≥ 15 % ($\geq 7,14$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite basierend auf transformierten T-Score-Werten 28,9 bis 76,5).</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores FSFI um ≥ 15 % ($\geq 5,01$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 2 bis 36).</p> <p>g. Eine Abnahme des Scores FSFI: Domäne Verlangen um ≥ 15 % ($\geq 7,2$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 1,2 bis 6).</p> <p>h. Eine Abnahme des Scores FSFI: Domäne Erregung / Lubrikation / Orgasmus / Schmerzen um ≥ 15 % ($\geq 0,9$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 6).</p> <p>i. Eine Abnahme des Scores FSFI: Domäne allgemeine Zufriedenheit um ≥ 15 % ($\geq 0,8$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0,8 bis 6).</p> <p>j. Eine Abnahme des Scores PHQ-4 um ≥ 15 % ($\geq 1,8$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 12).</p> <p>k. Eine Abnahme des Scores PHQ-4: Domäne Angst / Depression um ≥ 15 % ($\geq 0,9$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 6)</p> <p>l. Anteil der Patientinnen mit einem Ansprechen kategorisiert als „viel besser“ und „moderat besser“ gegenüber Studienbeginn.</p> <p>m. Eine Zunahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 % (≥ 15 Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>n. Eine Abnahme des Scores MENQOL in den 4 Einzeldomänen: vasomotorisch, psychosozial, physisch und sexuell um jeweils ≥ 15 % ($\geq 1,05$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 1 bis 8).</p> <p>o. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p> <p>p. RR basierend auf unstratifiziertem Mantel-Haenszel-Test, 95 %-KI basierend auf Wald. p-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher</p> <p>q. in der Studie als UESI prädefiniert</p> <p>FSFI: Female Sexual Function Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PHQ: Patient Health Questionnaire; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Sleep Disturbance; SF 8b: Short Form 8b; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala; VMS: vasomotorische Symptome</p>					

Für alle Endpunkte können maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

In der Studie DAYLIGHT traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Vasomotorische Symptome (moderat / schwer)

Für den Endpunkt moderate und schwere vasomotorische Symptome (Reduktion um 100 %) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)

Für den Endpunkt Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b, Verbesserung um $\geq 7,14$ Punkte) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Sexualfunktion (FSFI)

Für den Endpunkt weibliche Sexualfunktion (FSFI, Verbesserung um $\geq 5,1$ Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4)

Für den Endpunkt allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4, Verbesserung um $\geq 1,8$ Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ 5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung ≥ 15 Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MENQOL

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) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC, SUEs) traten im Studienverlauf keine Ereignisse auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, SUEs)

Für den Endpunkt leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.6 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden keine Subgruppenmerkmale betrachtet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Der pU hat für die Studie DAYLIGHT Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter basierend auf 2 Alterskategorien präspezifiziert:

- Alterskategorie 1 (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
- Alterskategorie 2 (≥ 40 bis < 46 Jahre vs. ≥ 46 bis < 51 Jahre vs. ≥ 51 bis < 56 Jahre vs. ≥ 56 bis < 61 Jahre vs. ≥ 61 bis < 66 Jahre)

Im Dossier sowie in der Stellungnahme stellt der pU Subgruppenanalysen zu Alterskategorie 1 dar. Der verwendete Trennwert erscheint im vorliegenden Anwendungsgebiet, das ausschließlich postmenopausale Frauen einschließt, inhaltlich nicht sinnvoll. Zum einen liegt die Altersspanne der eingeschlossenen Patientinnen zwischen 40 und 65 Jahren, wobei mehrheitlich Frauen zwischen 50 und 60 Jahren eingeschlossen wurden. Zum anderen lässt sich aus den Leitlinien keine medizinische bzw. inhaltliche Rationale für die Betrachtung dieser Alterskategorien entnehmen. Das Subgruppenmerkmal Alter wird für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht betrachtet.

Unabhängig von der Eignung des Trennwerts von 55 Jahren liegt lediglich für den Endpunkt allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4) eine statistisch signifikante Interaktion (p -Wert $< 0,05$) zwischen der Behandlung und dem Alter vor. Während sich in der Altersgruppe < 55 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, zeigt sich bei Patientinnen ≥ 55 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fezolinetant.

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da die vorliegende Fragestellung ausschließlich Frauen umfasst. Ein geeignetes Merkmal für die Krankheitsschwere liegt nicht vor.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 2 auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7.1 Beurteilung des Zusatznutzen auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.5 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Vasomotorische Symptome (moderat / schwer)

Gemäß Einschlusskriterien traten bei allen Patientinnen der Studie DAYLIGHT durchschnittlich mindestens 7 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag auf. Angaben zur Anzahl der vasomotorischen Symptome aufgeschlüsselt nach Schweregrad liegen nicht vor. Zudem basierte die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren vasomotorischen

Symptomen ausschließlich darauf, ob die gerade durchgeführte Aktivität fortgesetzt werden konnte oder nicht. Diese Angabe erlaubt jedoch keine differenzierte Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung. Es ist nicht grundsätzlich davon auszugehen, dass alle vasomotorischen Symptome, die zur Einstellung einer Aktivität führen, auch mit einer schwerwiegenden / schweren Symptomatik im Kontext der Nutzenbewertung gleichzusetzen sind. Der Endpunkt moderate und schwerere vasomotorische Symptome wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Schlafstörungen (PROMIS SR SF 8b)

Basierend auf transformierten Werten kann die Skala des PROMIS SR SF 8b Werte zwischen 28,9 und 76,5 annehmen, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik bedeuten. Ein Wert von 50 entspricht dabei dem Mittelwert der Referenzpopulation (mit einer Standardabweichung von 10) und befindet sich im normalen Bereich [12]. In der Studie DAYLIGHT wiesen die Patientinnen zu Baseline einen Wert von ca. 59 auf und liegen somit nicht im Bereich der schwerwiegenden Symptomatik. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fezolinetant vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
moderate / schwere VMS (Reduktion um 100 %)	24,1 % vs. 10,2 % RR: 2,34 [1,43; 3,83]; RR: 0,43 [0,26; 0,70] ^c ; P < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80; Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b, Verbesserung ≥ 7,14 Punkte)	50,8 % vs. 28,1 % RR: 1,74 [1,33; 2,26]; RR: 0,57 [0,44; 0,75] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80; Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Sexualfunktion (FSFI, Verbesserung ≥ 5,1 Punkte)	18,5 % vs. 17,9 % RR: 1,06 [0,69; 1,61]; p = 0,803	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
allgemeine Symptome zu Depression und Angststörungen (PHQ-4, Verbesserung ≥ 1,8 Punkte)	36,4 % vs. 27,2 % RR: 1,23 [0,94; 1,62]; p = 0,137	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung ≥ 15 Punkte)	15,4 % vs. 14,1 % RR: 1,09 [0,67; 1,77]; p = 0,731	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MENQOL (Verbesserung ≥ 1,05 Punkte)		
vasomotorisch	69,7 % vs. 48,4 % RR: 1,45 [1,23; 1,73]; RR: 0,69 [0,58; 0,81] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90, Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
psychosozial	48,2 % vs. 33,7 % RR: 1,35 [1,08; 1,69]; RR: 0,74 [0,59; 0,93] ^c ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00, Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fezolinetant vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fezolinetant vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
physisch	44,6 % vs. 29,3 % RR: 1,47 [1,14; 1,89]; RR: 0,68 [0,53; 0,88] ^c ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90, Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
sexuell	36,9 % vs. 25,5 % RR: 1,33 [1,02; 1,75]; RR: 0,75 [0,57; 0,98] ^c ; p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00, Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUEs	3,6 % vs. 3,2 % RR: 1,11 [0,38; 3,25]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	5,6 % vs. 7,0 % RR: 0,81 [0,37; 1,76]; p = 0,675	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SUEs)	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SUEs)	1,0 % vs. 0 % RR: 4,77 [0,23; 98,71]; p = 0,499	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>FSFI: Female Sexual Function Index; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PHQ: Patient Health Questionnaire; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Sleep Disturbance; SF 8b: Short Form 8b; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VMS: vasomotorische Symptome</p>		

2.7.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate / schwere VMS: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ MENQOL <ul style="list-style-type: none"> ▫ vasomotorisch: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▫ psychosozial: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▫ physisch: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▫ sexuell: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SD: Sleep Disturbance; SF 8b: Short Form 8b; VMS: vasomotorische Symptome	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Fezolinetant im Vergleich zu beobachtendem Abwarten in mehreren Endpunkten. Für den Endpunkt moderate und schwere vasomotorische Symptome zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für den Endpunkt Schlafstörungen (erhoben mittels PROMIS SD SF 8b) zeigt sich ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen für den Endpunkt MENQOL positive Effekte für alle 4 Domänen (vasomotorisch, psychosozial, physisch und sexuell) mit Ausmaß gering oder beträchtlich vor, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

2.8 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren und im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Fezolinetant aus der Dossierbewertung A24-15 für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung: Für Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fezolinetant gegenüber beobachtendem Abwarten.

Für die Fragestellung 1 (Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt) ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A24-15.

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Fezolinetant unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-15 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 9: Fezolinetant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie in Frage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer systemischen Hormonersatztherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus [Estrogen/Gestagen Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Estrogen]) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, für die eine Hormontherapie nicht in Frage kommt, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben ^b	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen der Fragestellungen 1 und 2 in der Postmenopause befinden.
c. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 ist eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.05.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-15>.
2. Astellas Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1773: Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2024: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1055/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Astellas Pharma. Anhang zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1773: Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [unveröffentlicht]. 2024.
4. Astellas Pharma. Fezolinetant (VEOZA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 15.05.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1055/#dossier>.
5. Astellas Pharma. Anhang zur Stellungnahme (Nachreichung weiterer Informationen nach mündlicher Anhörung) zum IQWiG-Bericht Nr. 1773: Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [unveröffentlicht]. 2024.
6. Astellas Pharma. Anlage zur Stellungnahme (Nachreichung weiterer Informationen nach mündlicher Anhörung) zum IQWiG-Bericht Nr. 1773: Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1055/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
7. Astellas Pharma Global Development. A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 24-week Study to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Menopausal Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) and Considered Unsuitable for Hormone Replacement Therapy.; study 2693-CL-0312; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
8. Astellas Pharma Global Development. A Study of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Daylight) [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033886>.

9. Astellas Pharma Global Development. A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 24-week Study to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Menopausal Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) and Considered Unsuitable for Hormone Replacement Therapy [online]. [Zugriff: 24.06.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001685-38.
10. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinienprogramm: Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen. 2020.
11. healthMeasures. Sleep Scoring Manual [online]. 2023 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Sleep_Scoring_Manual_05Dec2023.pdf.
12. HealthMeasures. HealthMeasures Scoring Service powered by Assessment Center; An application to score PROMIS, NIH Toolbox, and Neuro-QoL instruments [online]. [Zugriff: 05.04.2024]. URL: https://www.assessmentcenter.net/ac_scoringervice/.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
14. Rosen R, Brown C, Heiman J et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26(2): 191-208. <https://doi.org/10.1080/009262300278597>.
15. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Lowe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics* 2009; 50(6): 613-621. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.6.613>.
16. Lowe B, Wahl I, Rose M et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord* 2010; 122(1-2): 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.019>.
17. Hilditch JR, Lewis J, Peter A et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 1996; 24(3): 161-175. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(96\)82006-8](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(96)82006-8).

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 10: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo

Studie (Zeitpunkt)	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Fezolinetant N = 195	Placebo N = 186
PT^b		
DAYLIGHT (Woche 24)		
Gesamtrate UEs	126 (64,6)	111 (59,7)
Fatigue	10 (5,1)	1 (0,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 11: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo

Studie (Zeitpunkt)	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Fezolinetant N = 195	Placebo N = 186
SOC^b		
PT^b		
DAYLIGHT (Woche 24)		
Gesamtrate SUEs	7 (3,6)	6 (3,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 12: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt)	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Fezolinetant N = 195	Placebo N = 186
SOC^a		
PT^a		
DAYLIGHT (Woche 24)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	11 (5,6)	13 (7,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (2,1)	2 (1,1)
Diarrhö	2 (1,0)	0 (0)
Blähungen	1 (0,5)	0 (0)
Abdominelle Schmerzen	0 (0)	1 (0,5)
Verstopfung	1 (0,5)	1 (0,5)
Untersuchungen	3 (1,5)	0 (0)
Erhöhte Leberenzymwerte	2 (1,0)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankung des Nervensystems	2 (1,0)	2 (1,1)
Kopfschmerzen	1 (0,5)	1 (0,5)
Parästhesie	1 (0,5)	0 (0)
Schwindel	0 (0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	2 (1,1)
Insomnie	1 (0,5)	0 (0)
Deprimierte Verstimmung	0 (0)	1 (0,5)
Panikattacken	0 (0)	1 (0,5)
Gutartige, maligne und unspezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (0,5)
Fibroadenom der Brust	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 12: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fezolinetant vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Fezolinetant N = 195	Placebo N = 186
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,5)	1 (0,5)
Hirsutismus	1 (0,5)	0 (0)
Alopezie	0 (0)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)
Varikose	1 (0,5)	0 (0)
Hitzewallungen	0 (0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Arthralgie	1 (0,5)	0 (0)
Schmerzen in den Extremitäten	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	1 (0,5)	1 (0,5)
Vaginale Blutungen	1 (0,5)	0 (0)
Postmenopausale Blutungen	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	0 (0)	1 (0,5)
Atembeschwerden	0 (0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Koronararterien-dissektion	0 (0)	1 (0,5)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	2 (1,1)
COVID-19	0 (0)	1 (0,5)
Helicobacter-Infektion	0 (0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC / PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		