

Dokumentenvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fezolinetant (VEOZA™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Fezolinetant bei Menopause-assoziierten VMS 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Dyn	Dynorphin
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
KNDy	Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin
mg	Milligramm
NK3R	Neurokinin 3 Rezeptor
NKB	Neurokinin B
PZN	Pharmazentralnummer
VMS	Vasomotorische Symptome

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fezolinetant
Handelsname:	VEOZA™
ATC-Code:	G02CX06

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18821803 18821832	EU/1/23/1771 - EMA/H/C/005851/0000	45 mg	30 Filmtabletten 100 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Wirkstoff Fezolinetant (VEOZA™) wird angewendet zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind (Astellas Pharma Europe B.V., 2023).

Gemäß der prospektiven Kohortenstudie *Women's Health Across the Nation* liegt die Prävalenz für VMS in der menopausalen Transition bei etwa 60 - 80 % (Thurston & Joffe, 2011). Die Prävalenz von moderaten bis schweren mit der Menopause-assoziierten VMS bei Frauen im Alter von 40 - 65 Jahren beträgt in Europa 40 %, in den USA 34 % und in Japan 16 % (Nappi et al., 2021). Durchschnittlich leiden Frauen etwa 7,4 Jahre an VMS. Bei etwa 20 % der betroffenen Frauen können VMS allerdings bis zu 15 Jahre lang auftreten (Bluemel et al., 2011).

VMS, also Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, sind die häufigsten Beschwerden, die mit der Menopause in Verbindung gebracht werden und gelten als Leitsymptome. Außerdem werden erhebliche Probleme in Bezug auf den Schlaf, Beeinträchtigungen der Lebensqualität und negative Auswirkungen auf die Arbeitsproduktivität berichtet (Thurston & Joffe, 2011; Whiteley, DiBonaventura, Wagner, Alvir, & Shah, 2013).

Die Symptome werden induziert, wenn die Ovarien ihre Hormonproduktion einstellen. Die Transitionsphase von einer vorwiegend uneingeschränkten Ovarialfunktion in der Prämenopause über die Perimenopause bis zum Sistieren der ovariellen Hormonproduktion in der Postmenopause ist ein physiologischer Prozess (Ortmann, 2012). Obwohl die Pathophysiologie von Menopause-assoziierten VMS nicht vollständig geklärt ist, wird ein Zusammenspiel multipler zentraler und peripherer physiologischer Systeme angenommen (Thurston & Joffe, 2011). Man geht davon aus, dass die Symptome durch eine Funktionsstörung des Temperaturkontrollzentrums verursacht werden, die zu einer schnellen, überhöhten Aktivierung der Wärmeableitungsreaktion führt, einschließlich Schwitzen, Hautrötung und erhöhter Herzfrequenz (Deecher & Dorries, 2007). Details zur Pathogenese Menopause-assoziiertes VMS sind in Modul 3.2.1 dargestellt.

Wirkmechanismus von Fezolinetant

Die hormonellen Veränderungen während der Menopause wirken sich auf das Thermoregulationszentrum des Körpers aus, welches sich im Hypothalamus befindet. Abnehmende Östrogenspiegel führen zu morphologischen und neuronalen Aktivitätsveränderungen im Thermoregulationszentrum (Rance, Dacks, Mittelman-Smith, Romanovsky, & Krajewski-Hall, 2013). In den letzten 20 Jahren haben sich Hinweise darauf verdichtet, dass die Signalübertragung zwischen Neurokinin B (NKB) - das von hypothalamischen Kisspeptin/ NKB/ Dynorphin (KNDy)-Neuronen exprimiert wird - und dem Neurokinin 3 Rezeptor (NK3R) an der Entstehung von VMS in der Menopause beteiligt ist (Rance et al., 2013). Durch die menopausalen Veränderungen kommt es zu einer erhöhten Aktivität der KNDy-Neuronen und es konnte gezeigt werden, dass die Ausbreitung des NKB-vermittelten Signals im Hypothalamus zu Hitzewallungen führt (Rance et al., 2013).

Unter normalen Umständen wird die Aktivität der KNDy-Neuronen durch eine negative Rückkopplungsschleife reguliert, an der Östrogen beteiligt ist, das auf den Östrogenrezeptor Alpha der KNDy-Neuronen wirkt (Lehman, Coolen, & Goodman, 2010). KNDy-Neuronen können die Sekretion verschiedener Fortpflanzungshormone, einschließlich Östrogen, hochregulieren, indem sie Signale an Gonadotropin-Releasing-Hormon-Neuronen (GnRH-Neuronen) senden. Östrogen wiederum unterdrückt die KNDy-Aktivität durch eine negative Rückkopplung über den Östrogenrezeptor α . Wenn der Östrogenspiegel sinkt, wie beispielsweise in der Menopause, ist dieses Gleichgewicht gestört. Das Östrogen bildet kein Gegengewicht mehr, die KNDy-Neuronen werden durch die verstärkten NKB Signale überstimuliert und die Aktivität des Thermoregulationszentrums erhöht sich (Mittelman-Smith, Williams, Krajewski-Hall, McMullen, & Rance, 2012; Rance et al., 2013). Dies führt zur Aktivierung von Hitzeschutzreaktionen wie Schwitzen und Gefäßerweiterung, die als Hitzewallungen empfunden werden (Padilla, Johnson, Barker, Patterson, & Palmiter, 2018). Darüber hinaus bewirkt die erhöhte Aktivität der KNDy-Neuronen eine positive Rückkopplungsschleife, die diesen Effekt noch verstärkt (Navarro et al., 2011).

Fezolinetant (auch bekannt als ESN364) ist ein oral einzunehmender NK3R-Antagonist, der die Bindung von NKB an den KNDy-Neuronen blockiert. Dies bewirkt eine Verminderung der Aktivität der KNDy-Neuronen und folglich der Aktivierung des Thermoregulationszentrums im Hypothalamus, wodurch die Häufigkeit und die Schwere von VMS verringert werden (Lehman et al., 2010; Mittelman-Smith et al., 2012; Navarro et al., 2011; Rance et al., 2013).

Man geht davon aus, dass Fezolinetant die Aktivität des KNDy-Neurons auf ein normales "prämenopausales" Niveau reduziert und damit das Auftreten von Hitzewallungen verhindert (Abbildung 2-1) (Depypere, Lademacher, Siddiqui, & Fraser, 2021; Depypere et al., 2019).

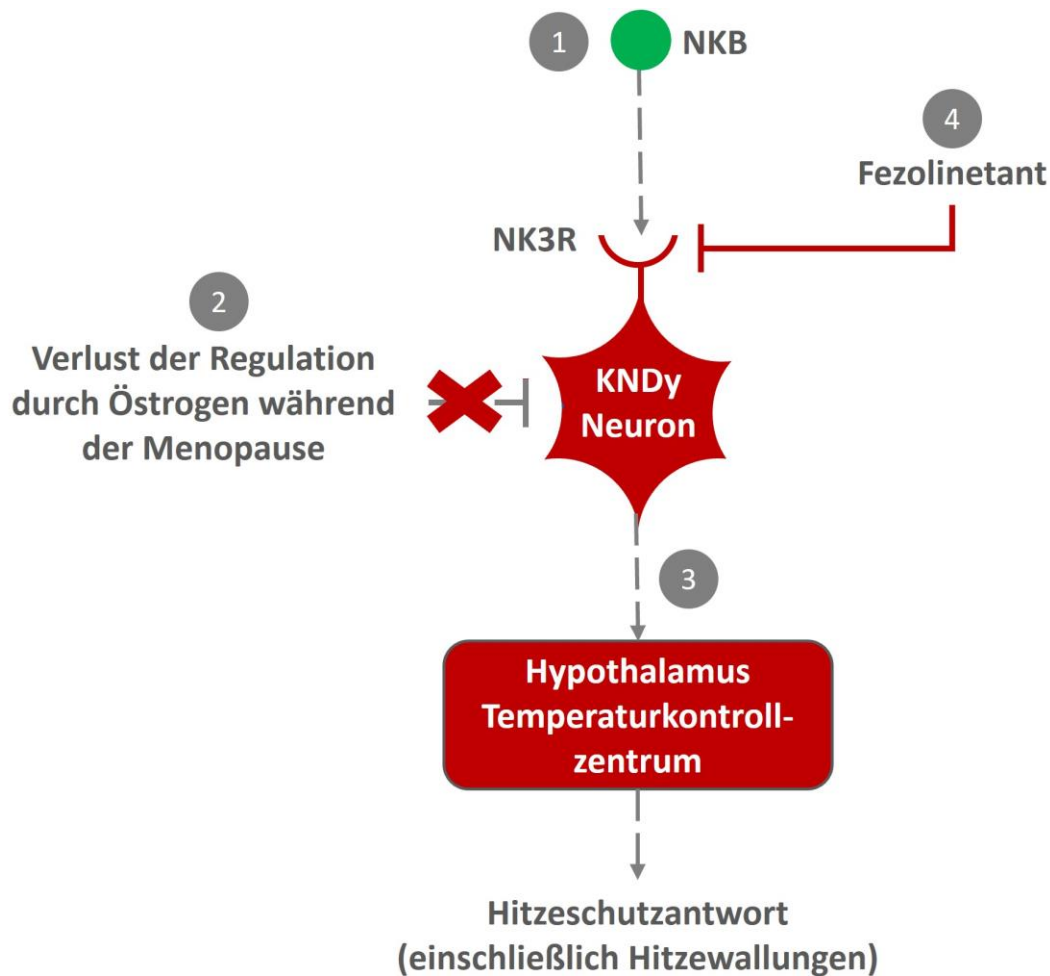


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Fezolinetant bei Menopause-assoziierten VMS

1. NKB aktiviert via Neurokinin 3 Rezeptoren die KNDy-Neuronen
2. Typischerweise wird die KNDy-Neuronenaktivität durch Östrogen negativ reguliert, dieser Kontrollmechanismus geht während der Menopause durch die Östrogenabnahme verloren
3. Folglich überstimulieren die KNDy-Neuronen das Temperaturkontrollzentrum im Hypothalamus, was zu Hitzewallungen führt.
4. Fezolinetant inhibiert die NKB-Signalübertragung am NK3 Rezeptor und dämpft somit die Aktivität der KNDy-Neuronen im Temperaturkontrollzentrum, wodurch das Auftreten von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, reduziert wird

Adaptiert nach (Depypere et al., 2021; Depypere et al., 2019)

Abkürzungen: KNDy= Kisspeptin/ NKB/ Dynorphin; NKB= Neurokinin B, NK3R= Neurokinin 3 Rezeptor

Fezolinetant ist der erste NK3R-Antagonist mit der Ziel-Indikation moderate bis schwere vasomotorische Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind (The North American Menopause Society, 2023).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
VEOZA wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind (siehe Abschnitt 5.1).	nein	07.12.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Fezolinetant (VEOZA™) mit dem Stand vom Dezember 2023 entnommen (Astellas Pharma Europe B.V., 2023).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
nicht zutreffend	nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Fezolinetant (VEOZA™) mit dem Stand vom Dezember 2023 sowie von der Webseite der Europäischen Arzneimittelbehörde entnommen (Astellas Pharma Europe B.V., 2023; European Medicines Agency, 2023)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Um publizierte Informationen zu den allgemeinen Angaben zum Arzneimittel, dessen Wirkmechanismus und zugelassene Anwendungsgebiete zu identifizieren, wurde eine Freihandsuche im Internet durchgeführt. Die Auswahl erfolgte nach der besten verfügbaren Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Die Informationen zu Abschnitten 2.1.1 und 2.2.1 wurden der Fachinformation für Fezolinetant entnommen. Diese Quellen sind öffentlich zugänglich und enthalten die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben (Astellas Pharma Europe B.V., 2023).

Die Informationen zum Wirkmechanismus entstammen vorrangig wissenschaftlicher Publikationen aus der Freihandsuche sowie der Fachinformation für Fezolinetant (Astellas Pharma Europe B.V., 2023).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. (2023). Fachinformation, VEOZA™ Fezolinetant, Stand: Dezember 2023.
2. Bluemel, J. E., Chedraui, P., Baron, G., Belzares, E., Bencosme, A., Calle, A., Danckers, L., Espinoza, M. T., Flores, D., Gomez, G., Hernandez-Bueno, J. A., Izaguirre, H., Leon-Leon, P., Lima, S., Mezones-Holguin, E., Monterrosa, A., Mostajo, D., Navarro, D., Ojeda, E., Onatra, W., Royer, M., Soto, E., Tserotas, K., Vallejo, S., & Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin, A. (2011). A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause*, 18(7), 778-785. doi:10.1097/gme.0b013e318207851d
3. Deecher, D. C., & Dorries, K. (2007). Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health*, 10(6), 247-257. doi:10.1007/s00737-007-0209-5
4. Depypere, H., Lademacher, C., Siddiqui, E., & Fraser, G. L. (2021). Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opin Investig Drugs*, 30(7), 681-694. doi:10.1080/13543784.2021.1893305
5. Depypere, H., Timmerman, D., Donders, G., Sieprath, P., Ramael, S., Combalbert, J., Hoveyda, H. R., & Fraser, G. L. (2019). Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms With Fezolinetant, a Neurokinin 3 Receptor Antagonist: A Phase 2a Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 104(12), 5893-5905. doi:10.1210/jc.2019-00677
6. European Medicines Agency. (2023). EPAR - Produktinformation: VEOZA™ Fezolinetant, Stand: 20.12.2023 Retrieved from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/veoza-epar-product-information_de.pdf
7. Lehman, M. N., Coolen, L. M., & Goodman, R. L. (2010). Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*, 151(8), 3479-3489. doi:10.1210/en.2010-0022
8. Mittelman-Smith, M. A., Williams, H., Krajewski-Hall, S. J., McMullen, N. T., & Rance, N. E. (2012). Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(48), 19846-19851. doi:10.1073/pnas.1211517109
9. Nappi, R. E., Kroll, R., Siddiqui, E., Stoykova, B., Rea, C., Gemmen, E., & Schultz, N. M. (2021). Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause*, 28(8), 875-882. doi:10.1097/GME.0000000000001793

10. Navarro, V. M., Gottsch, M. L., Wu, M., Garcia-Galiano, D., Hobbs, S. J., Bosch, M. A., Pinilla, L., Clifton, D. K., Dearth, A., Ronnekleiv, O. K., Braun, R. E., Palmiter, R. D., Tena-Sempere, M., Alreja, M., & Steiner, R. A. (2011). Regulation of NKB pathways and their roles in the control of Kiss1 neurons in the arcuate nucleus of the male mouse. *Endocrinology*, *152*(11), 4265-4275. doi:10.1210/en.2011-1143
11. Ortmann, O., Lattrich, C. (2012). Therapie von Beschwerden in den Wechseljahren. *Deutsches Ärzteblatt*, *109*, 316-324.
12. Padilla, S. L., Johnson, C. W., Barker, F. D., Patterson, M. A., & Palmiter, R. D. (2018). A Neural Circuit Underlying the Generation of Hot Flashes. *Cell Rep*, *24*(2), 271-277. doi:10.1016/j.celrep.2018.06.037
13. Rance, N. E., Dacks, P. A., Mittelman-Smith, M. A., Romanovsky, A. A., & Krajewski-Hall, S. J. (2013). Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol*, *34*(3), 211-227. doi:10.1016/j.yfrne.2013.07.003
14. The North American Menopause Society. (2023). The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, *30*, 573-590. doi:10.1097/GME.0000000000002200
15. Thurston, R. C., & Joffe, H. (2011). Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*, *38*(3), 489-501. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.006
16. Whiteley, J., DiBonaventura, M., Wagner, J. S., Alvir, J., & Shah, S. (2013). The impact of menopausal symptoms on quality of life, productivity, and economic outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*, *22*(11), 983-990. doi:10.1089/jwh.2012.3719