

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fezolinetant (VEOZA™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren
vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der
Menopause assoziiert sind*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 25.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Definition und Beispiele des Kriteriums „nicht für eine HT in Frage kommend“	12
Tabelle 3-2: Definition der Schweregrade der VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, entsprechend der FDA (U.S. Department of Health and Human Services, 2003)	19
Tabelle 3-3: Alters- und Ländertypische Prävalenz von Menopause-assoziiierter VMS	30
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-5: Herleitung des Anteils postmenopausaler Frauen in der Publikation Zhu et al... ..	37
Tabelle 3-6: Berechnungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Fezolinetant.....	40
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-12: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Fezolinetant	63
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels	64
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	68
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-18: Nebenwirkungen unter Fezolinetant 45 mg.....	82
Tabelle 3-19: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	84
Tabelle 3-20: Fehlende Informationen - Anwendung bei Patientinnen mit Child-Pugh Klasse B oder C (moderater oder schwerer) chronischer Leberfunktionsstörung	85
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Die menopausale Transition	17
Abbildung 3-2: Risikofaktoren für mit der Menopause-assoziierte VMS-Häufigkeit	20
Abbildung 3-3: Das Thermoregulationszentrum im Hypothalamus	22
Abbildung 3-4: Mechanismus der Hitzewallungen	23
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Entscheidungsfindung für die Behandlung Menopause-assoziiertes VMS	25
Abbildung 3-6: Prävalenz vasomotorischer Symptome in verschiedenen menopausalen Phasen	29
Abbildung 3-7: Prävalenz von VMS bei Frauen von 40 - 65 Jahren	31
Abbildung 3-8: Inzidenz von VMS bei Frauen von 40 - 65 Jahren	32
Abbildung 3-9: Schematische Darstellung des epidemiologischen Modells zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Fezolinetant	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µmol/ l	Mikromol pro Liter
AEP	Apothekeneinkaufspreis
ALT	Alaninaminotransferase
AMPPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Brustkrebsgen (Breast Cancer)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
d. h.	Das heißt
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Dyn	Dynorphin
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HAP	Herstellerabgabepreis
HT	Hormontherapie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10

Abkürzung	Bedeutung
k.A.	Keine Angabe
KHK	Koronare Herzerkrankung
KNDy	Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin
KOR	K-Opioid Rezeptor
LH	Luteinisierendes Hormon
MAH	Marketing Authorisation Holders
MATE1/ 2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 1/ 2-K
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Heading
mg	Milligramm
mPOA	Medianer präoptischer Bereich des Hypothalamus (Medial Preoptic Area)
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid)
MRS	Menopause Rating Scale
NAMS	North American Menopause Society
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK3R	Neurokinin 3 Rezeptor
NKB	Neurokinin B
OATP1B1	Organo-Anion-Transporter
OCT1/ 2	Organic Cation Transporter 1/ 2
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
P-gp	P-Glykoprotein
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan
S3	Stufenklassifikation 3
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor)
SOC	Systemorganklasse

Abkürzung	Bedeutung
SP	Substanz P
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
STRAW	Stages of Reproductive Aging Workshop
SWAN	Study of Women's Health Across the Nation
TVT	Tiefe Venenthrombose
u. a.	Unter anderem
UK	United Kingdom
ULN	Normgrenze (Upper limit of normal)
USA	United States of America
VK	Verkaufspreis
VMS	Vasomotorische Symptome
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Fezolinetant wird angewendet zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019, 2020):

- a) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine Hormontherapie (HT) in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben (entspricht Teilpopulation b) im vorliegenden Dossier, siehe Tabelle 1-6 in Modul 1)
 - Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT (bei Frauen mit intaktem Uterus (Östrogen-Gestagen-Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Östrogen)) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020)
- b) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT nicht in Frage kommen oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben (entspricht Teilpopulation a) im vorliegenden Dossier, siehe Tabelle 1-6 in Modul 1)
 - Beobachtendes Abwarten (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Vorfeld der Einreichung des Dossiers fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA statt. Im Folgenden wird nur die zVT aufgeführt, die das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst.

Das erste Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-175) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Fezolinetant fand am 29.11.2018 statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019). Es wurde folgende zVT festgelegt:

- a) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS (ohne Mammakarzinom), die für eine HT geeignet sind
 - Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von beobachtendem Abwarten und einer systemischen HT (bei Frauen mit intaktem Uterus (Östrogen-Gestagen-Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Östrogen))
- b) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS (ohne Mammakarzinom), die für eine HT ungeeignet sind
 - Beobachtendes Abwarten

Das zweite Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-090) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Fezolinetant fand am 25.06.2020 statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020). Es wurde folgende zVT festgelegt:

- a) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben
 - Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT (bei Frauen mit intaktem Uterus (Östrogen-Gestagen-Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Östrogen))
- b) Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT nicht in Frage kommen, oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben
 - Beobachtendes Abwarten

Die zVT von Fezolinetant wurde gemäß den Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA folgendermaßen hergeleitet:

Kriterium 1 – Zulassung im Anwendungsgebiet:

Im Anwendungsgebiet von Fezolinetant stehen lediglich Östrogene (für Patientinnen ohne Uterus) bzw. Östrogene in Kombination mit Gestagenen (für Patientinnen mit intaktem Uterus) zur Behandlung von Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS zur Verfügung. Auch wenn es sich hierbei nach dem aktuellen Stand der Forschung um die effektivste medikamentöse Behandlung für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen, handelt, sollte eine Hormonbehandlung jedoch immer nach Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles erfolgen. Die HT ist beispielsweise bei Frauen mit Mamma- oder Endometriumkarzinomen, positiver Anamnese venöser oder akuter arterieller thromboembolischer Erkrankungen kontraindiziert und mit dem Auftreten von Schlaganfällen assoziiert (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020; Mueck & Frauenärzte, 2015; National Institute for Health and Care Excellence, 2015).

Zusätzlich zur HT können im vorliegenden Anwendungsgebiet eine kognitive Verhaltenstherapie, Isoflavone oder *Cimicifuga racemosa* (pflanzliches Arzneimittel) zur Behandlung angewendet werden. Es liegt jedoch keine ausreichende Evidenz bezüglich der Wirksamkeit dieser Ansätze vor. Daher werden sie in der Stufenklassifikation 3 (S3)-Leitlinie zu Diagnostik und Interventionen in der Peri- und Postmenopause auch nicht als alternative Methoden empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020).

Derzeit gibt es abseits der HT keine Therapiealternativen, die eine Wirksamkeit gegen VMS gezeigt haben und in Deutschland zugelassen sind: nicht-hormonelle Therapiealternativen stehen in Deutschland bis heute nicht zur Verfügung.

Kriterium 2 – Nicht-medikamentöse Behandlung:

Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist nicht verfügbar.

Kriterium 3 – Feststellung des patientenrelevanten Nutzens:

Beschlüsse zur Feststellung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA liegen im Anwendungsgebiet nicht vor.

Kriterium 4 – Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse:

Dem allgemein anerkannten Stand medizinischer Erkenntnisse entsprechend ist die HT gemäß aktueller nationaler bzw. europäischer Leitlinien und Positionspapieren die derzeit effektivste medikamentöse Behandlung menopausaler VMS (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020; National Institute for Health and Care Excellence, 2015; Neves-e-Castro et al., 2015). Eine HT kann jedoch nicht für alle Patientinnen uneingeschränkt empfohlen werden, sodass in den Leitlinien stets auf eine Nutzen-Risiko-Abwägung hingewiesen wird. Weiterhin gibt es nicht-hormonelle Arzneimittel, die nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet, aber in anderen Indikationen zugelassen sind und als Nebeneffekt eine Reduktion von Hitzewallungen, Schweißausbrüchen und Schlafstörungen zeigen können (unter anderem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und das Antikonvulsivum Gabapentin). Der Einsatz nicht-hormoneller Arzneimittel wie SSRI kann in Ausnahmefällen auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung bei VMS patientenindividuell vertretbar sein, soll laut deutscher S3-Leitlinie jedoch nicht routinemäßig zur Behandlung der VMS erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020). Schlussfolgernd ist die HT die einzige aktuell in Deutschland zugelassene Therapieoption zur Behandlung von VMS.

Die Astellas Pharma GmbH folgt der im Rahmen des Beratungsgesprächs 2020 vom G-BA benannten zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet, d. h. einer HT aus einer Östrogen-Gestagen-Kombination (Patientinnen mit intaktem Uterus) bzw. Östrogen (Patientinnen ohne Uterus) als zVT für Frauen, die für eine HT in Frage kommen. Für Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen, und solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, ist die zVT beobachtendes Abwarten.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllt eine Patientin das Kriterium „nicht für eine HT in Frage kommend“, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien auf die Patientin zutrifft (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020):

Tabelle 3-1: Definition und Beispiele des Kriteriums „nicht für eine HT in Frage kommend“

Kriterium und Definition	Beispiele für Erkrankungen oder Eigenschaften, die in das genannte Kriterium fallen
<p><i>HT Contraindicated:</i> Bei der Patientin liegt aus medizinischen Gründen eine Kontraindikation für eine HT vor. Dies ist der Fall, wenn mindestens eine der unter den Beispielen geführten Erkrankungen vorliegt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht abgeklärte vaginale Blutungen • Vorgeschichte von Brustkrebs oder östrogenabhängigen Tumoren • Arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B., Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, vorübergehende Durchblutungsstörung, Thrombophile Venenerkrankung [z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie]) • Überempfindlichkeit gegen Östrogen- und Progesterontherapie oder einen der Hilfsstoffe • Porphyrie
<p><i>HT Caution:</i> Eine HT kann für die Patientin mit einem relevanten Sicherheitsrisiko verbunden sein, wenn eine der unter den Beispielen genannten Eigenschaften auf sie zutrifft.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus in der Vorgeschichte • Hyperlipidämie • Adipositas (Body-Mass-Index > 29,9 kg/ m²) • Migräne • Systemischer Lupus erythematoses • Epilepsie • Familiäre Vorgeschichte von Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades oder Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens (Brustkrebsgen 1 [BRCA1] und Brustkrebsgen 2 [BRCA2]) • Aktuelle Raucherin
<p><i>HT Stoppers:</i> Die Patientin hat eine vorherige HT abgebrochen. Mögliche medizinische Gründe dafür sind unter den Beispielen aufgelistet.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde Wirksamkeit • HT-bedingte Nebenwirkungen • Empfehlung des Arztes bedingt durch die Gesamtdauer der HT oder das Alter der Patientin (≥ 60 Jahre)
<p><i>HT Averse:</i> Eine HT wird seitens der Patientin nach einem ärztlichen Beratungsgespräch über den Nutzen und die Risiken der HT abgelehnt. Der Verzicht erfolgt aufgrund von persönlichen medizinischen Bedenken der Patientin.</p>	<p>Persönliche medizinische Bedenken</p>
<p>Abkürzungen: BRCA: Brustkrebsgen; HT: Hormontherapie</p>	

Viele Patientinnen kommen nicht für eine HT in Frage oder lehnen diese trotz hoher Symptomlast ab (Aaronson et al., 1993; Mintziori et al., 2015; National Institute for Health and Care Excellence, 2015). Die starke Ablehnung der HT resultiert zum einen aus den Risiken für zahlreiche schwere Nebenwirkungen. Durch die langfristige Einnahme von Hormonen wird das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Brustkrebs, Schlaganfälle, tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien signifikant erhöht (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, 2019; Rosano, Vitale, & Fini, 2006; Rossouw et al., 2002; The North American Menopause Society, 2022). Zum anderen herrscht bei vielen Patientinnen eine starke Unsicherheit bezüglich langfristiger Risiken der HT als Eingriff in den körpereigenen Hormonhaushalt, sodass diese ablehnt wird. Für diese Patientinnen sind keine wirksamen Behandlungsoptionen verfügbar, daher ist die zVT dieser Patientengruppe entsprechend fehlender Behandlungsalternativen beobachtendes Abwarten.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Fezolinetant wurde der entsprechenden Fachinformation entnommen (Astellas Pharma Europe B.V., 2023). Die Angaben zur zVT aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV entnommen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020). Zusätzlich dazu wurde zur Erfassung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet „Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind“ eine Freihandsuche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., Haes, J. C. J. M. d., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P. B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M., & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365-376. doi:10.1093/jnci/85.5.365
2. Astellas Pharma Europe B.V. (2023). Fachinformation, VEOZA™ Fezolinetant, Stand: Dezember 2023.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C. (2019). Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*, 394(10204), 1159-1168. doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X
4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. (2020). Leitlinienprogramm: Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2019). Niederschrift zum Beratungsantrag gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-175.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2020). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B090.
7. Mintziori, G., Lambrinoukaki, I., Goulis, D. G., Ceausu, I., Depypere, H., Erel, C. T., Pérez-López, F. R., Schenck-Gustafsson, K., Simoncini, T., Tremollieres, F., & Rees, M. (2015). EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas*, 81(3), 410-413. doi:10.1016/j.maturitas.2015.04.009
8. Mueck, A. O., & Frauenärzte, A. G. H. d. B. d. (2015). Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. *Gynäkologische Endokrinologie*, 13(4), 270-273. doi:10.1007/s10304-015-0039-x
9. National Institute for Health and Care Excellence. (2015). Menopause: diagnosis and management, NICE guideline. Retrieved from www.nice.org.uk/guidance/ng23
10. Neves-e-Castro, M., Birkhauser, M., Samsioe, G., Lambrinoukaki, I., Palacios, S., Borrego, R. S., Llana, P., Ceausu, I., Depypere, H., Erel, C. T., Perez-Lopez, F. R., Schenck-Gustafsson, K., van der Schouw, Y. T., Simoncini, T., Tremollieres, F., & Rees, M. (2015). EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*, 81(1), 88-92. doi:10.1016/j.maturitas.2015.02.003

11. Rosano, G. M. C., Vitale, C., & Fini, M. (2006). Hormone Replacement Therapy and Cardioprotection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092(1), 341-348. doi:<https://doi.org/10.1196/annals.1365.031>
12. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., & Ockene, J. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*, 288(3), 321-333. doi:10.1001/jama.288.3.321
13. The North American Menopause Society. (2022). The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 29(7), 767-794. doi:10.1097/GME.0000000000002028

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Hintergrund und Pathogenese

Die Menopause ist ein natürlicher biologischer Prozess, der hauptsächlich Frauen im Alter von etwa 40 – 65 Jahren betrifft und die natürliche Abnahme der Reproduktionsfähigkeit markiert (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). Infolge des Alterungsprozesses sezernieren die Ovarien geringere Mengen der reproduktiven Hormone Östrogen und Progesteron, was zu einem niedrigeren Spiegel im Blut und physiologischen Veränderungen führt, die letztendlich das Ausbleiben der Menstruation nach sich ziehen (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). Während die Definition der Menopause den Zeitpunkt nach Ausbleiben der Menstruation für zwölf Monate beschreibt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020), dauert die Übergangsphase durch die Menopause typischerweise zwischen zwei und zehn Jahre und beinhaltet drei Phasen:

- Perimenopause (üblicherweise zwei - fünf Jahre vor der letzten Periode, jedoch manchmal \geq zehn Jahre) (Women's Health Research Institute - Northwestern University, 2013)
- Menopause (Zeitpunkt zwölf Monate nach der letzten Menstruation)
- Postmenopause (ab der Menopause bis zum Lebensende) (Harlow et al., 2012).

Die Menopause kann auch entsprechend der sog. STRAW-Kriterien (Stages of Reproductive Aging Workshop) (Harlow et al., 2012; Lehnert, 2015) eingeteilt werden, welche drei Phasen umfasst: die reproduktive Phase, den menopausalen Übergang und die Postmenopause, basierend auf Menstruationszyklus und Biomarker-Kriterien. Abbildung 3-1 zeigt die Stadien der Menopause analog zu den STRAW-Kriterien.

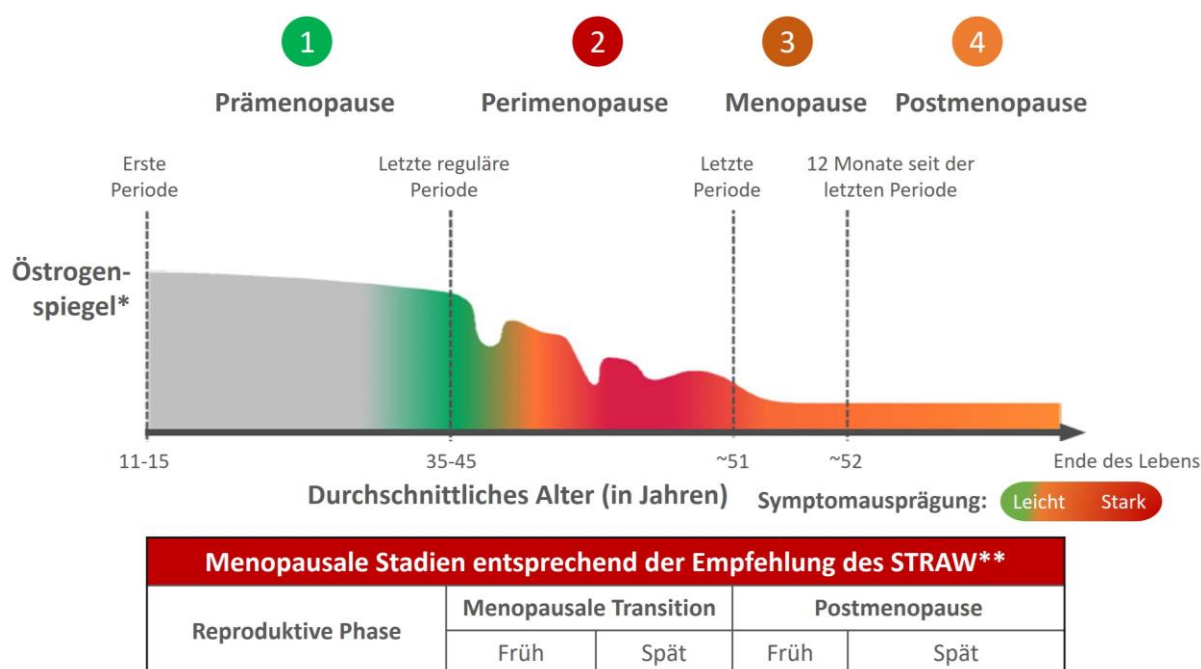


Abbildung 3-1: Die menopausale Transition

1. Prämenopause: beginnt mit dem ersten Menstruationszyklus einer Frau und endet mit den ersten Anzeichen der Menopause.
2. Perimenopause: beschreibt den Zeitraum, wenn der Östrogenspiegel beginnt zu fluktuieren und abzufallen; Frauen erfahren gewöhnlich vasomotorische Störungen und irreguläre Menstruationsblutungen.
3. Menopause: definiert als der Zeitpunkt nach dem vollständigen Ausbleiben der Menstruationszyklen für zwölf Monate.
4. Postmenopause: Zeitraum von der Menopause bis zum Lebensende.

* Östrogenspiegel und Zeitstrahl sind nicht maßstabsgetreu; Zeiträume variieren zwischen den Frauen.

** Menopausale Stadien entsprechend der Empfehlung des „Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)“; die Transition beginnt mit zunehmender Variabilität der Menstruationszyklen und endet mit der letzten Menstruationsperiode (Harlow et al., 2012).

Adaptiert nach: Perimenopause and Menopause – What you need to know about HRT (Sydney GP - Sydney Doctor, 2023)

Durch die Abnahme der ovariellen Hormonproduktion erfahren Frauen eine Vielzahl menopausaler Symptome. Dazu gehören die charakteristischen vasomotorischen Symptome (VMS). VMS – bestehend aus Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen – sind die am häufigsten auftretenden und daher als Leitsymptome bezeichneten Beschwerden im menopausalen Übergang (Whiteley, DiBonaventura, Wagner, Alvir, & Shah, 2013). Es handelt sich hierbei um ein plötzliches starkes Hitzeempfinden, welches sich vor allem im Bereich des Kopfes, des Halses, der Brust und des oberen Rückens manifestiert und oft von erheblichem Schwitzen und Erröten begleitet wird (Thurston & Joffe, 2011). Häufigkeit und Schweregrad sind patientenindividuell unterschiedlich und können im Laufe der Zeit auch bei derselben Frau variieren (Deecher & Dorries, 2007). In den frühen Phasen der Perimenopause treten die Symptome in der Regel selten und mit eher leichter Ausprägung auf, während sie in der späten Perimenopause und in den ersten Jahren der Postmenopause häufiger und stärker werden (Deecher & Dorries, 2007; Freeman, Sammel, & Sanders, 2014; Gold et al., 2006).

Die Gesamtdauer von Menopause-assoziierten VMS ist abhängig davon, in welchem menopausalen Stadium die Symptome das erste Mal auftreten. Während die typische Dauer der Menopause-assoziierten VMS 7,4 Jahre beträgt, leiden Frauen, bei denen die VMS bereits in

frühen Stadien der Menopause – also in der Prämenopause oder frühen Perimenopause – einsetzen, am längsten (mehr als 11,8 Jahre) und haben die längste Persistenz nach der letzten Regelblutung (9,4 Jahre) (Avis et al., 2015). Bei etwa 20 % der Frauen können VMS bis zu 15 Jahre lang auftreten (Kronenberg, 1990; Rossouw et al., 2002; Stearns et al., 2003).

Da es sich bei der Menopause zwar um einen langfristigen, jedoch zeitlich begrenzten Krankheitszustand handelt, fallen Hitzewallungen in der Menopause nicht unter die Definition eines chronischen Zustands. Laut der Definition des Robert Koch Instituts (RKI) handelt es sich dann um eine chronische Erkrankung, wenn eine Krankheit nicht vollständig geheilt werden kann und eine andauernde oder wiederkehrende erhöhte Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems nach sich zieht (Robert Koch Institut, 2010). Dass menopausale Beschwerden nicht hierzu gehören, wird außerdem dadurch bestätigt, dass in der S3-Leitlinie der menopausale Übergang und damit einhergehende Beschwerden nicht als ein chronischer Zustand eingeordnet werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020).

Schweregrad

Der Schweregrad der Menopause-assoziierten VMS wird in der Literatur nicht einheitlich definiert. Obgleich die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) die Symptomschwere anhand von Hitzegefühl, Schwitzen und Einstellung der Aktivität definieren (siehe Tabelle 3-2) (European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005; The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018; U.S. Department of Health and Human Services, 2003), ziehen wissenschaftliche Publikationen zur Abschätzung des Schweregrades der VMS die „self-rated Menopause Rating Scale (MRS)“ heran (DiBonaventura, Chandran, Hsu, & Bushmakin, 2013; Freeman et al., 2014), betrachten stellvertretend die Häufigkeit (Chung et al., 2018; Gold et al., 2006; Kumari, Stafford, & Marmot, 2005) oder das Unbehagen aufgrund der Symptome (Blumel et al., 2011; Constantine et al., 2016). In einer Reihe epidemiologischer Studien (Christakis, Strobino, & Shen, 2019; Elkins, Fisher, Johnson, Carpenter, & Keith, 2013; Honermann, Knabben, Weidlinger, Bitterlich, & Stute, 2020) wurde der Schweregrad der VMS anhand von einzelnen, selbst-berichteten Abschätzungen der Symptomschwere definiert, z. B. durch Elemente in Fragebögen zur Menopause.

Im Hinblick auf die klinische Untersuchung potenzieller Therapien zur Linderung von Menopause-assoziierten VMS nehmen Zulassungsbehörden wie die FDA und die EMA weitere Kategorisierungen bzgl. des Schweregrads der Symptome auf individueller Ebene vor. Hierbei wird der Schweregrad als gewichteter Durchschnitt der einzelnen Episodenschweregrade über einen bestimmten Zeitraum (in der Regel eine Woche) berechnet (U.S. Department of Health and Human Services, 2003). Die von der FDA empfohlenen Einschlusskriterien für klinische Studien zur Menopause umfassen mindestens sieben bis acht moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag bzw. 50 - 60 pro Woche (U.S. Department of Health and Human Services, 2003). In Europa empfehlen die EMA-Richtlinien zur Evaluierung von Behandlungsoptionen in dieser Indikation ein Minimum von fünf moderaten bis schweren mit

der Menopause-assoziierten VMS-Episoden pro Tag (entspricht 35 Episoden pro Woche) als Studieneinschlusskriterium (European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005).

Tabelle 3-2: Definition der Schweregrade der VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, entsprechend der FDA (U.S. Department of Health and Human Services, 2003)

Schweregrad von VMS, die mit der Menopause assoziiert sind	Definition
Mild	Hitzegefühl ohne Schwitzen
Moderat	Hitzegefühl mit Schwitzen; Fähigkeit, die Aktivität fortzusetzen
Schwer	Hitzegefühl mit Schwitzen, das zur Einstellung der Aktivität führt

Mit der Menopause assoziierte VMS sind ein Symptomkomplex mit variabel ausgeprägter Stärke der einzelnen Symptome. Das individuelle Leiden der Frauen mit diesen Symptomen kann je nach genetischem Hintergrund, psychologischen Faktoren sowie dem Gesundheitszustand bzw. der jeweiligen Behandlungen variieren (Archer et al., 2011). Typischerweise leiden Frauen mit VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, im Durchschnitt an einer Vielzahl von Hitzewallungen und Nachtschweißepisoden pro Woche. In Einzelfällen können Frauen von über 100 Hitzewallungen und 50 Episoden mit Nachtschweiß pro Woche betroffen sein (Hunter et al., 2011; Nappi et al., 2023; Thurston et al., 2008; Williams et al., 2008).

Risikofaktoren

Es gibt gut dokumentierte Risikofaktoren, die zu einer erhöhten Frequenz von Menopause-assoziierten VMS führen können. Diese schließen demographische Faktoren, den Body-Mass-Index (BMI), den Gesundheitszustand der Patientin und Angewohnheiten wie Rauchen oder Alkoholkonsum ein (Gallicchio et al., 2015; Gold et al., 2006; Tepper et al., 2016) (Abbildung 3-2).



Abbildung 3-2: Risikofaktoren für mit der Menopause-assoziierte VMS-Häufigkeit

Risikofaktoren und Ansteigen des relativen Risikos für starke Häufigkeit Menopause-assoziiierter VMS aus zwei longitudinalen US Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Studien mit 3.198 und 1.455 eingeschlossenen Frauen (Gold et al., 2006; Tepper et al., 2016).

Pathogenese der Menopause-assoziierten VMS

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 Wärmeableitung führt, einschließlich Schwitzen, Hautrötung und erhöhter Herzfrequenz (Deecher & Dorries, 2007). Das im Hypothalamus lokalisierte Thermoregulationszentrum wird durch Neuronen innerviert, die außer der Thermoregulation eine Reihe weiterer Funktionen koordinieren, wie beispielsweise den Sexualhormonspiegel, den zirkadianen Rhythmus und Schlaf (Mittelman-Smith, Williams, Krajewski-Hall, McMullen, & Rance, 2012; Rance, Dacks, Mittelman-Smith, Romanovsky, & Krajewski-Hall, 2013). Diese östrogensensitiven Neuronen werden KNDy-Neurone (Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin) genannt und haben eine Schlüsselrolle bei der Regulation der pulsatilen Freisetzung des Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) und des Luteinisierendem Hormons (LH) (Modi & Dhillon, 2019). Die Sekretion von LH und Follikelstimulierendem Hormon (FSH) löst die Freisetzung von Sexualhormonen wie Östradiol und Testosteron aus. Erhöhte Konzentrationen dieser Sexualsteroiden haben einen negativen Rückkopplungseffekt auf die GnRH-Neuronen, was zu einer Unterdrückung der GnRH-Sekretion führt (siehe Abbildung 3-3) (Modi & Dhillon, 2019). Die Kisspeptin- und Neurokinin B (NKB)-exprimierenden KNDy-Neuronen projizieren außerdem einige ihrer Axone in einen Bereich des Hypothalamus, der Neurokinin 3 Rezeptor (NK3R) mRNA exprimiert (Shughraue, Lane, & Merchenthaler, 1996), welches der primäre

Rezeptor für Neurokinin B (NKB) ist. Die Sekretion von Kisspeptin und die Expression von NKB, NK3R und Dynorphin (Dyn) durch die KNDy-Neurone werden durch die Wirkung von zirkulierendem Östrogen wiederum negativ reguliert und führen daher ebenfalls zu einer Verringerung der GnRH- und damit der LH-Sekretion. Dieser negative Rückkopplungsweg trägt zur Aufrechterhaltung einer normalen Reproduktionsphysiologie bei Frauen im gebärfähigen Alter bei (Modi & Dhillon, 2019).

In Abwesenheit von Östrogen, wie z. B. in der Menopause, führt eine erhöhte Kisspeptin- und NKB-Signalisierung zu einer Hypersekretion von GnRH. Bedingt durch eine erhöhte Sekretion von GnRH und eine veränderte Aktivität der KNDy-Neuronen kommt es wiederum zu einer erhöhten Sekretion von LH und FSH (Hansen et al., 2008; Lehman, Coolen, & Goodman, 2010; Modi & Dhillon, 2019). Die komplette folliculäre Erschöpfung und die damit verbundene Abnahme des Östrogenspiegels in der Postmenopause führt zu einem Verlust der negativen Rückkopplung an den KNDy-Neuronen. Wegen des Östrogenmangels kann das Gleichgewicht nicht mehr ausbalanciert werden. Die verstärkten NKB-Signale führen ihrerseits zu einer Überstimulation der KNDy-Neuronen, sodass die Aktivität des Thermoregulationszentrums erhöht wird (Mittelman-Smith et al., 2012; Rance et al., 2013). Postmortale Untersuchungen postmenopausaler Frauen zeigten eine neurale Hypertrophie im Hypothalamus (Sheehan & Kovács, 1966). Auch Rance et al. beobachteten eine deutliche Zunahme der hypothalamischen NKB-Genexpression bei postmenopausalen Frauen (Rance & Young, 1991). Die Hypertrophie von KNDy-Neuronen und die daraus resultierende erhöhte Genexpression in der Menopause werden als Konsequenz des Verlusts der negativen Rückkopplung durch Östrogen angesehen (Modi & Dhillon, 2019).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Hypothese, dass KNDy-Neuronen nicht nur eine wichtige Rolle bei der Östrogen-vermittelten Modulation der Körpertemperatur spielen, sondern auch an der Entwicklung von menopausalen Hitzewallungen beteiligt sind (Rance et al., 2013). In der Folge kommt es zur Aktivierung von Hitzeschutzreaktionen wie Schwitzen und Vasodilatation, die als Hitzewallungen empfunden werden (Padilla, Johnson, Barker, Patterson, & Palmiter, 2018). Infolge der erhöhten Aktivität der KNDy-Neuronen wird der Effekt über eine positive Rückkopplungsschleife weiter verstärkt (Navarro et al., 2011).

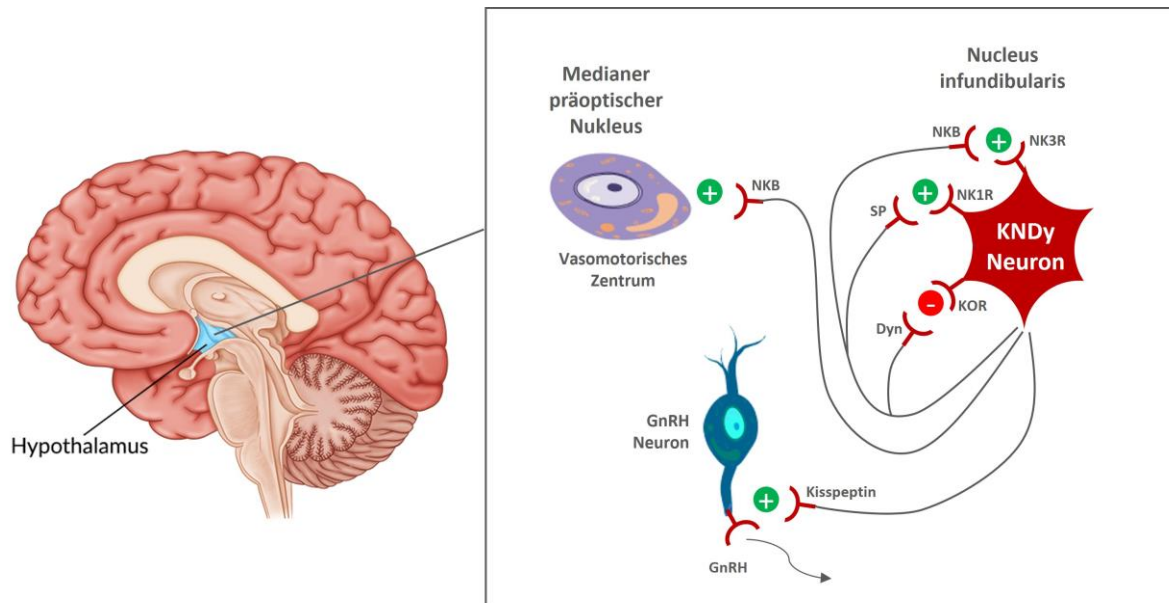


Abbildung 3-3: Das Thermoregulationszentrum im Hypothalamus

Der Hypothalamus reguliert verschiedene Körperfunktionen, darunter Appetit, Schlafzyklus, Hormone und Körpertemperatur. Als Reaktion auf erniedrigte Östrogenspiegel in der Menopause wird im Hypothalamus leichter eine "Abkühlungsreaktion" ausgelöst, die als Hitzewallung wahrgenommen wird.

Adaptiert nach: Hypothalamus Damage (Flint Rehab, 2023) und Anderson et al. (Anderson & Millar, 2022).

Abkürzungen: Dyn: Dynorphin; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; KNDy: Kisspeptin, Neurokinin B; Dynorphin; KOR: K-Opioid Rezeptor; NK1/ 3R: Neurokinin 1/ 3 Rezeptor; NKB: Neurokinin B; SP: Substanz P.

Die Regulierung der Hypothalamus-Funktion durch die NK3-Rezeptor-Signalübertragung bietet daher nicht nur weitere Einblicke in die Pathophysiologie von Menopause-assoziierten VMS, sondern stellt auch einen potenziellen therapeutischen Angriffspunkt für deren Behandlung dar. Die diesbezügliche Forschung legt nahe, dass neue Therapien, die darauf abzielen, die NKB-Signalübertragung über den NK3-Rezeptor zu blockieren, einen geeigneten Ansatz zur Verringerung von Häufigkeit und Schweregrad der Menopause-assoziierten VMS jenseits von HT bieten können.

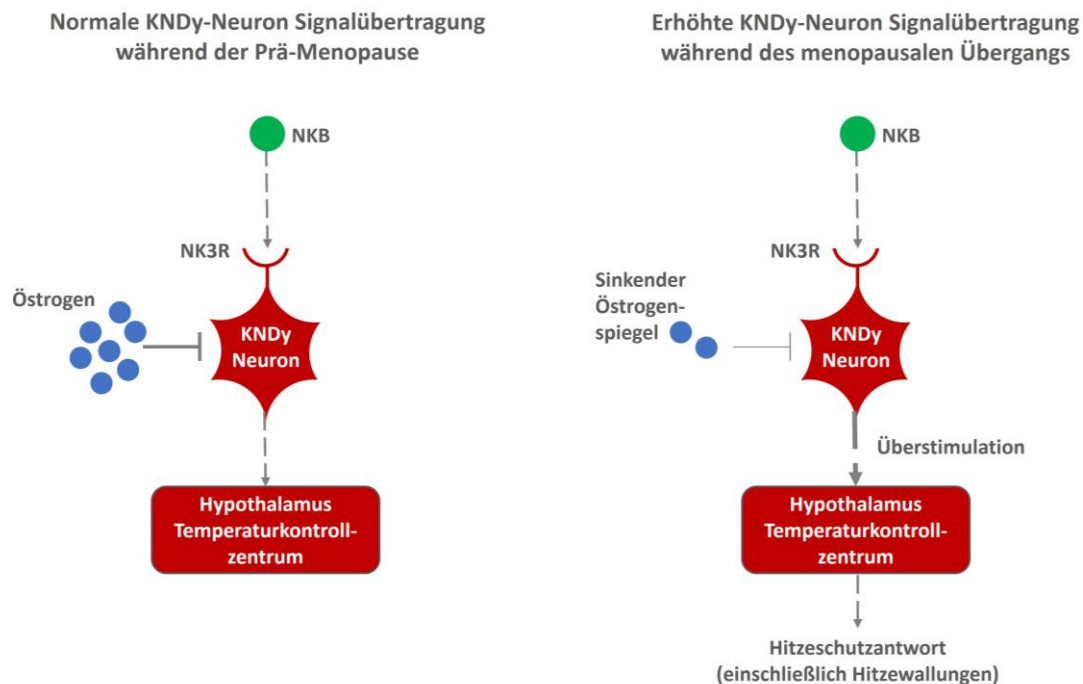


Abbildung 3-4: Mechanismus der Hitzewallungen

Das Thermoregulationszentrum im Gehirn wird von KNDy-Neuronen innerviert, die durch Östrogen gehemmt und durch NKB stimuliert werden. Im menopausalen Übergang wird dieses Gleichgewicht durch den sinkenden Östrogenspiegel gestört, was zu einer Überstimulation des Thermoregulationszentrums und damit zu VMS führt.

Abkürzungen: KNDy: Kisspeptin/ Neurokinin B/ Dynorphin; NKB: Neurokinin B; NK3R: Neurokinin 3 Rezeptor. VMS: Vasomotorische Symptome

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Fezolinetant umfasst Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Hierbei handelt es sich einerseits um Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen und für die es derzeit keine Behandlungsoptionen gibt. Andererseits gibt es für Patientinnen, bei denen dies nicht der Fall ist und die für eine HT in Frage kommen, derzeit keine wirksamen nicht-hormonellen Behandlungsalternativen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aktuelle Behandlungsoptionen mit Limitationen und daraus resultierendem therapeutischem Bedarf

Derzeit ist die empfohlene Behandlung für moderate bis schwere vasomotorische Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, gemäß deutscher S3-Leitlinie und internationalen Leitlinien eine HT (Baber, Panay, Fenton, & Group, 2016; de Villiers et al., 2016; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020; Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada, 2021; Stuenkel et al., 2015; The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014; The North American Menopause Society, 2022). Die HT wirkt, indem sie die verminderte Hormonproduktion in den Ovarien substituiert (Martin & Barbieri, 2020). Die Hauptkomponente der HT ist Östrogen, bei nicht-hysterektomierten Patientinnen in Kombination mit adäquatem Gestagen-Anteil (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020).

Allerdings kommen nicht alle Frauen mit Menopause-assoziierten VMS für eine HT in Frage. Für Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die nicht für eine HT in Frage kommen, stehen in Deutschland aktuell keine zugelassenen Behandlungsoptionen zur Verfügung. Viele Patientinnen erhalten deshalb nicht zugelassene alternative Therapien für die Behandlung ihrer Symptome, für deren Wirksamkeit keine ausreichende Evidenz vorliegt, oder sie erhalten gar keine Therapie. Einige Frauen entscheiden sich u.a. aufgrund der Angst vor Brustkrebs, Gewichtszunahme oder der Thromboserisiken auch selbst aktiv gegen eine HT. Klinischen Leitlinien zufolge muss die Wahl der Behandlung von VMS im Zusammenhang mit der Menopause sorgfältig und individuell abgewogen werden, wobei die Symptome, Kontraindikationen, Risikofaktoren und Präferenzen der Patientinnen zu berücksichtigen sind (Neves-e-Castro et al., 2015; Stuenkel et al., 2015; The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014). Das nachstehende Flussdiagramm (Abbildung 3-5) gibt einen Überblick über den Entscheidungsprozess bei der Auswahl einer geeigneten Therapie zur Linderung von Menopause-assoziierten Beschwerden inklusive VMS.



Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Entscheidungsfindung für die Behandlung Menopause-assoziiierter VMS

Empfohlener Ansatz zur Auswahl einer geeigneten Behandlung für Frauen mit Menopause-assoziierten VMS, gemäß der Endocrine Society. Adaptiert nach: Stuenkel et al. (Stuenkel et al., 2015).

Abkürzungen: HT: Hormontherapie

Die HT war in der Vergangenheit die vorherrschende Behandlung für moderate bis schwere vasomotorische Symptome (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Jedoch ist sie mit erheblichen Einschränkungen und Gesundheitsrisiken verbunden. Aktuelle Studien werfen Fragen zur langfristigen Sicherheit dieser Behandlungsoption auf, da unter anderem ein signifikant erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (wie koronare Herzkrankheiten (KHK) und venöse Thromboembolien), Brustkrebs, Schlaganfälle, tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien mit der HT verbunden sind (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, 2019; Rosano, Vitale, & Fini, 2006; Rossouw et al., 2002; The North American Menopause Society, 2022).

Für Patientinnen mit bestimmten Vorerkrankungen oder Krankheiten wie z. B. Brust- und Endometrium-Karzinom oder Lebererkrankungen ist eine HT kontraindiziert. Außerdem ist eine HT bei Patientinnen mit Erkrankungen wie z. B. KHK, Diabetes mellitus, Migräne, erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und erhöhtem Triglyzerid-Spiegel nur unter besonderer Vorsicht und Überwachung anzuwenden (Baber et al., 2016; de Villiers et al., 2016; Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada, 2021; Stuenkel et al., 2015; The North American Menopause Society, 2022). Insgesamt schränken diese Sicherheitsbedenken den Anteil an Frauen, die nach Nutzen-Risiko-Abwägungen für eine HT in Frage kommen, stark ein. Internationale und nationale Leitlinien für die Behandlung von VMS empfehlen, die HT so kurz wie möglich und in der niedrigsten wirksamen Dosis durchzuführen, um die Gesundheitsrisiken zu minimieren (Baber et al., 2016; de Villiers et al., 2016; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020; Stuenkel et al., 2015; The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014; The

North American Menopause Society, 2022). Dies unterstreicht den Bedarf an neuen Therapieoptionen, die nicht-hormonell, wirksam und sicher sind.

Über die HT hinaus wurden nicht-hormonelle Medikamente für die Behandlung von Menopause-assoziierten VMS untersucht (Drewe, Bucher, & Zahner, 2015; Hickey, Szabo, & Hunter, 2017). Für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), Gabapentin und Clonidin wurde in klinischen Studien gezeigt, dass sie Menopause-assoziierte VMS verbessern, wenn auch in einem weitaus geringeren Ausmaß als die HT (Baber et al., 2016; The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014). SSRI, SNRI, Gabapentin und Clonidin sind in Deutschland jedoch nicht zur Behandlung von Menopause-assoziierten VMS zugelassen und sollen laut deutscher S3-Leitlinie nicht routinemäßig zur Behandlung der VMS eingesetzt werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020). Weitere pharmakologische Interventionen umfassen Phytotherapie (Phytoöstrogene und nicht-östrogenartige Phytotherapeutika), Antihypertensiva, Anticholinergika oder die gezielte Blockade des Ganglion stellatum (Crandall et al., 2019; Schaudig & Schwenkhagen, 2014). Mit Ausnahme von *Cimicifuga racemosa*, einem nicht-östrogenartigen Phytotherapeutikum, sind sämtliche genannte pharmakologische Interventionen nicht für die Behandlung Menopause-assoziiertes VMS zugelassen und ihre Sicherheit und Wirksamkeit sind für einen Einsatz in dieser Indikation nicht hinreichend belegt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020). Zudem reduzieren alle diese Substanzen nicht die Symptomlast und es gibt nur wenige Daten zu den Wirkmechanismen (Baber et al., 2016; de Villiers et al., 2016; Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada, 2021; Stuenkel et al., 2015; The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014).

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie können für die Behandlung Menopause-assoziiertes VMS nicht-medikamentöse Ansätze in Frage kommen. Hierzu zählen einerseits Lebensstiländerungen, wie Yoga, Gewichtsabnahme und Ausdauersport, und andererseits nicht-pharmakologische Interventionen, wie Akupunktur, kognitive Verhaltenstherapie und Hypnose. Ein therapeutischer Nutzen konnte allerdings nur für kognitive Verhaltenstherapie und Hypnose gezeigt werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020; Elkins et al., 2013).

Zusammenfassend sind die verfügbaren Optionen zur Behandlung Menopause-assoziiertes VMS stark eingeschränkt. Therapeutische Alternativen existieren, haben jedoch keine Zulassung in dieser Indikation bzw. keine nachgewiesene Wirksamkeit, sodass ein hoher therapeutischer Bedarf für eine sichere und wirksame Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht. Die einzige Behandlungsoption für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen, ist die HT, während es für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen, keine zugelassenen Therapieoptionen gibt. Aufgrund des besonders hohen Leidensdrucks bei den von moderaten und schweren Symptomen betroffenen Patientinnen

stellen wirksame nicht-hormonellen Arzneimittel zur Behandlung Menopause-assoziiertes VMS eine dringend benötigte therapeutische Option dar, um eine Verringerung der Symptomlast und Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen.

Burden of Disease

In der menopausalen Transition treten VMS bei etwa 60 – 80 % der Patientinnen auf (Thurston & Joffe, 2011). VMS sind gekennzeichnet durch die Leitsymptome Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und führen in der Folge häufig zu privaten und beruflichen Einschränkungen der Patientinnen (Todorova et al., 2023). Im Zusammenhang mit VMS treten bei etwa der Hälfte der Patientinnen Schlafprobleme auf, die in etwa einem Viertel der Fälle so schwer sind, dass sie den Lebensalltag beeinträchtigen (Baker, de Zambotti, Colrain, & Bei, 2018). Langfristige Beeinträchtigungen des Schlafverhaltens und der Schlafqualität können zu einem erheblichen Leidensdruck bei den Patientinnen führen, da sie neben den direkten Auswirkungen auf das körperliche Empfinden, die Leistungsfähigkeit und die Psyche auch langfristige gesundheitliche Schäden verursachen. Die dauerhaften Auswirkungen von Schlafproblemen, Schlafverlust, verminderter Schlafqualität und Schlafstörungen werden mit einer Vielzahl von gesundheitsschädlichen Folgen in Verbindung gebracht, darunter einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, Diabetes, Fettleibigkeit, Depressionen, Herzinfarkt und Schlaganfall (Institute of Medicine Committee on Sleep & Research, 2006).

VMS können außerdem in erheblichem Maß die Arbeitsproduktivität beeinflussen (Todorova et al., 2023). Frauen mit schweren VMS berichteten etwa 12 – 27 % stärkere Beeinträchtigungen ihrer Arbeit als Frauen mit nur leichten VMS (DiBonaventura et al., 2013). Darüber hinaus leiden bis zu 40 % der Frauen, die sich in der Menopause befinden, unter depressiven Symptomen. Die Prävalenz variiert je nach Studie jedoch erheblich (Chung et al., 2018). Weiterhin kommt es in der Menopause zu endokrinen, physischen und psychischen Veränderungen bei den Patientinnen. Infolge dieser Symptome und Veränderungen tritt bei vielen Frauen in der Menopause eine verminderte Libido auf, die eine verminderte sexuelle Funktionsfähigkeit zur Folge haben kann (Avis et al., 2009; Naumova & Castelo-Branco, 2018).

Insgesamt haben Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer hohen Symptomlast zu kämpfen, die sie in ihrem alltäglichen privaten und beruflichen Leben einschränken und einen starken Einfluss auf die Lebensqualität haben. Darüber hinaus können insbesondere die Beeinträchtigungen des normalen Schlafverhaltens zu langfristigen und dauerhaften Erkrankungen führen. Folglich ist der therapeutische Bedarf für innovative wirksame Arzneimittel zur Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome, die mit der Menopause assoziiert sind, sehr hoch, um eine Verringerung der Symptomlast und Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Fezolinetant

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nur die Behandlung mittels HT zugelassen und GKV-erstattbar. Da jedoch viele Patientinnen aufgrund einer Kontraindikation, bestehender

medizinischer Risiken oder persönlicher Gründe nicht für eine HT in Frage kommen, kann derzeit der Großteil der Patientinnen mit VMS nicht behandelt werden. Fezolinetant ist der erste NK3R-Antagonist mit der Ziel-Indikation moderater bis schwerer VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, der die Häufigkeit und die Schwere vasomotorischer Symptome klinisch relevant verringert. Durch den neuartigen Wirkmechanismus ist es mit Fezolinetant erstmalig möglich, Patientinnen mit einer wirksamen Therapie gegen VMS zu behandeln, ohne dabei auf eine HT zurückgreifen zu müssen. Dies eröffnet Behandlungsoptionen für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen und stellt eine nicht-hormonelle Alternative für Patientinnen dar, die für eine HT in Frage kommen. Somit kann mittels Fezolinetant die derzeit bestehende therapeutische Lücke einer sicheren, wirksamen und nicht-hormonellen Behandlung im Anwendungsgebiet geschlossen werden. Dies wird auch dadurch verdeutlicht, dass Fezolinetant bereits in internationale Empfehlungen zu nicht-hormonellen Therapien von VMS aufgenommen wurde (The North American Menopause Society, 2023).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Im menopausalen Übergang hat ein Großteil der Frauen mit unterschiedlichen Beschwerden zu kämpfen. Etwa ein Drittel aller Frauen im menopausalen Übergang weist geringe oder keine Beschwerden auf, während ein weiteres Drittel in ihrer Intensität schwankende Beschwerden hat und ein letztes Drittel der Frauen sich durch Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafprobleme und depressive Verstimmungen stark beeinträchtigt fühlt (Oldenhave, Jazmann, Haspels, & Everaerd, 1993; Oldenhave & Netelenbos, 1994).

VMS, gekennzeichnet durch die Leitsymptome Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, sind die am häufigsten auftretenden Beschwerden im menopausalen Übergang (Whiteley et al., 2013). In den frühen Phasen der Perimenopause treten die Symptome in der Regel selten und mit eher leichter Ausprägung auf, während sie in der späten Perimenopause und in den ersten Jahren der Postmenopause häufiger und stärker werden (Deecher & Dorries, 2007; Freeman et al., 2014; Gold et al., 2006). Entsprechend steht die Prävalenz in einem starken Zusammenhang damit, in welcher menopausalen Phase sich die Frauen befinden (siehe Abbildung 3-6).

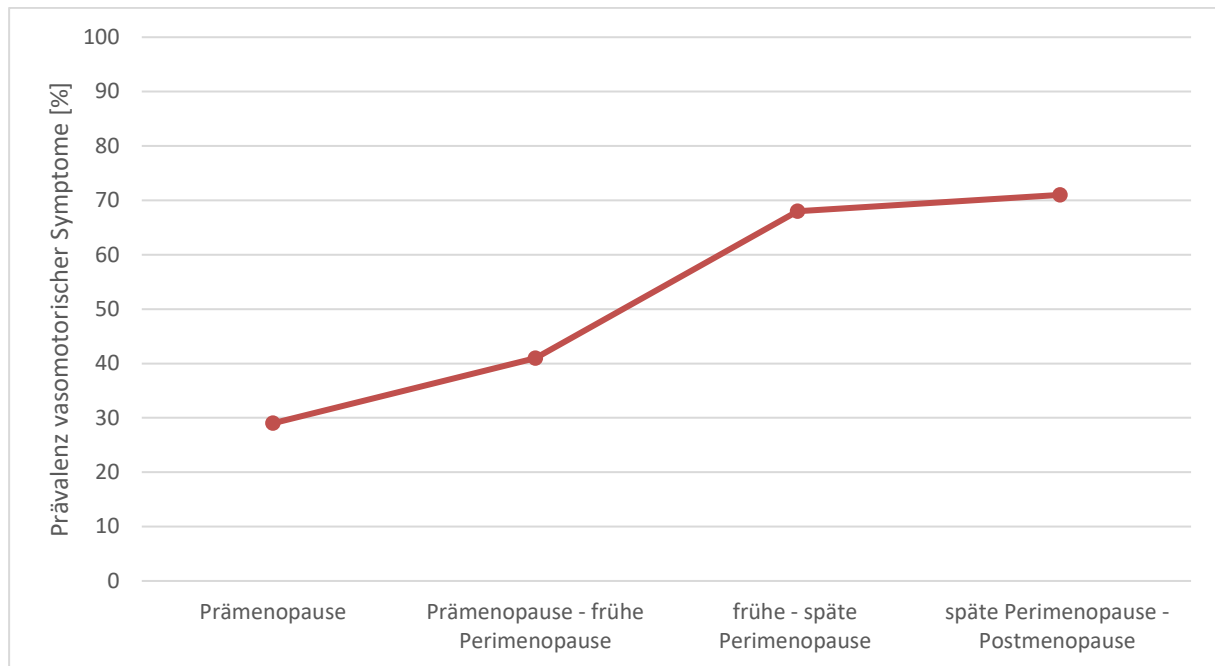


Abbildung 3-6: Prävalenz vasomotorischer Symptome in verschiedenen menopausalen Phasen

Adaptiert nach: Gold et al. (Gold et al., 2006)

Da die menopausalen Phasen mit dem Alter der Patientinnen korrelieren, lässt sich in Abhängigkeit vom Alter eine starke Schwankung der Prävalenzen für VMS beobachten. Die Menopause tritt bei Frauen in der Regel zwischen 40 - 60 Jahren auf (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). Die typische Dauer der Menopause-assoziierten VMS beträgt 7,4 Jahre (Avis et al., 2015), daher treten sie in der Regel bei Patientinnen im Alter von 40 - 65 Jahren auf. In Tabelle 3-3 werden Prävalenzen in unterschiedlichen Alterskategorien und Ländern angegeben.

Tabelle 3-3: Alters- und Ländertypische Prävalenz von Menopause-assoziiertes VMS

Land	Alter der Patientinnen	Prävalenz [%] ^a		Inzidenz ^a [pro 1000 Personen- jahre]	Referenz
		Alle VMS	Moderate/ schwere VMS		
Deutschland	45-59	67	k.A.	k.A.	(Genazzani, Schneider, Panay, & Nijland, 2006)
Deutschland	45-60	71,2	k.A.	k.A.	(Buhling, Daniels, Studnitz, Eulenburg, & Mueck, 2014)
Deutschland	40-65	k.A.	36	k.A.	(Nappi et al., 2021b)
Estland	50-59	67	k.A.	k.A.	(Hemminki, Regushevskaya, Luoto, & Veerus, 2012)
Griechenland	45-62	71,7	39,2	k.A.	(Grigoriou et al., 2013)
Spanien	45-65	58,9	k.A.	k.A.	(Pérez, Garcia, Palacios, & Pérez, 2009)
Spanien	45-55	51,5	k.A.	k.A.	(Hunter et al., 2013)
UK	54-65	89,6	k.A.	k.A.	(Hunter et al., 2011)
UK	gepoolt ^b	57,1	44,6	k.A.	(Zhu et al., 2020)
UK	40-65	k.A.	21,1	15,3	(Kiran et al., 2022)
Europa	40-65	k.A.	40	k.A.	(Nappi et al., 2021a)
Frankreich, Spanien, Deutschland, Italien, Spanien, UK	40-75	50,3	25,7	k.A.	(DiBonaventura et al., 2013)
UK, USA, Australien ^c	gepoolt	64,9	48,5	k.A.	(Zhu et al., 2020)
USA	40-59	54,5	k.A.	k.A.	(Bluemel et al., 2011)
China	40-83	k.A.	48,8	k.A.	(Zhang, Ruan, Cui, Gu, & Mueck, 2020)
Spanne	-	50,3 – 89,6	21,1 – 48,8	15,3	-

a: Als Quellen wurden nur Publikationen herangezogen, die VMS als Hitzewallungen und Nachtschweiß erfasst haben. Publikationen, die nur eins dieser Symptome erfasst haben, wurden nicht herangezogen.

b: Es wurden Daten aus sechs Studien gepoolt. Das Alter zu Baseline lag bei durchschnittlich 48,3 Jahren, zum letzten Follow-up bei durchschnittlich 59,3 Jahren.

c: Für die Berechnung siehe Tabelle 3-5: Herleitung des Anteils postmenopausaler Frauen in der Publikation Zhu et al.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; UK: United Kingdom; USA: United States of America; VMS: Vasomotorische Symptome

Über verschiedene Publikationen hinweg ergibt sich eine Prävalenzspanne von 50,3 - 89,6 % für das Auftreten von VMS (unabhängig vom Schweregrad) und von 21,1 - 48,8 % für moderate und schwere VMS. Die eingeschlossene Altersgruppe hat einen starken Einfluss auf

die Prävalenz, da sich abhängig vom Alter die Anteile prä-, peri- und postmenopausaler Frauen unterscheiden. Sofern anteilig viele ältere und wenige jüngere Patientinnen in Studien eingeschlossen wurden, ist die Prävalenz besonders hoch, da ein großer Anteil dieser Patientinnen sich bereits in der postmenopausalen Phase befinden. Dies zeigt sich auch in Tabelle 3-3: die Prävalenz ist bei Hunter at al. besonders hoch, da Patientinnen im Alter von 54 - 65 Jahren eingeschlossen wurden. Hingegen ist die prozentuale Prävalenz niedriger, wenn auch Patientinnen ab 40 Jahren eingeschlossen werden (Bluemel et al., 2011; DiBonaventura et al., 2013; Kiran et al., 2022; Nappi et al., 2021a, 2021b).

Der Zusammenhang von Alter und Prävalenz von VMS wird in der Publikation von Kiran et al. (Kiran et al., 2022) besonders deutlich, da hier bestimmte Alterskategorien unabhängig voneinander betrachtet werden (Abbildung 3-7). Mit steigendem Alter steigt die Prävalenz generell an und ist in der Alterskategorie 60 - 65 Jahre maximal. Insgesamt wird deutlich, dass die Prävalenz abhängig von der Zusammensetzung der betrachteten Population stark schwanken kann und generelle Angaben der Prävalenz unabhängig vom Alter in dieser Indikation nicht sinnvoll sind.

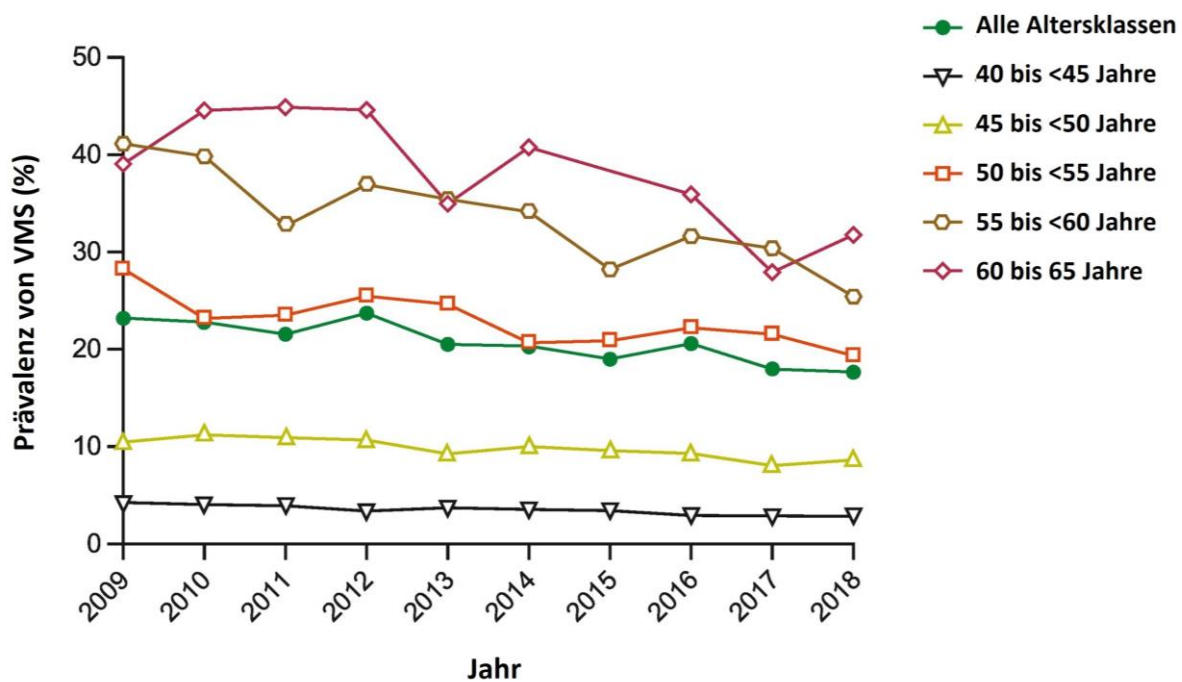


Abbildung 3-7: Prävalenz von VMS bei Frauen von 40 - 65 Jahren

Adaptiert nach: Kiran et al. (Kiran et al., 2022)

Neben dem Alter hat die Ethnizität einen Einfluss auf die Prävalenz. Dies zeigt sich unter anderem in der Publikation Gold et al. (Gold et al., 2006), da dort die Prävalenzen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Ethnizitäten (Weiß, Afroamerikanisch, Hispanisch, Chinesisch und Japanisch) betrachtet werden, und sich Unterschiede von teilweise mehr als 20 % ergeben. So zeigten afroamerikanische Frauen in der Regel die höchsten Prävalenzen von VMS und asiatische Frauen die geringsten. Daher erscheint es sinnvoll, bei der Einschätzung

der Zielpopulationsgröße (für Abschnitt 3.2.4) auf Publikationen zurückzugreifen, welche europäische bzw. vorwiegend Frauen kaukasischer Abstammung betrachten.

Bezüglich der Inzidenzen von VMS konnten in der Literaturrecherche kaum Informationen gewonnen werden, da in den meisten Publikationen ausschließlich Angaben zur Prävalenz gemacht werden. Angaben fanden sich lediglich bei Kiran et al. (Kiran et al., 2022). Ähnlich wie bei den Prävalenzen zeigt sich auch bei den Inzidenzen eine starke Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und der Inzidenz. Die Inzidenzen sind in der Altersgruppe 60 - 65 Jahre am geringsten und in den beiden Gruppen 45 – < 50 Jahre und 50 – < 55 Jahre am höchsten. Insgesamt liegt die durchschnittliche Inzidenz bei etwa 15,3 pro 1.000 Personenjahre (Kiran et al., 2022).

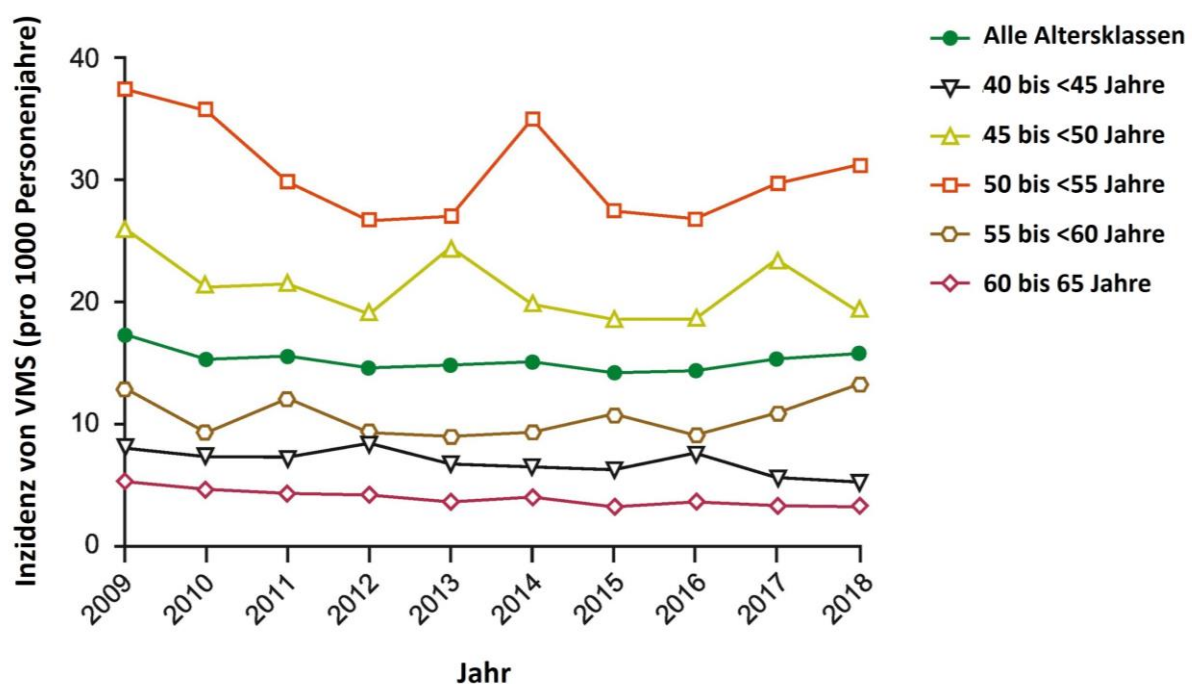


Abbildung 3-8: Inzidenz von VMS bei Frauen von 40 - 65 Jahren

Adaptiert nach Kiran et al. (Kiran et al., 2022)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Angaben der Prävalenz und Inzidenz von VMS zeigen, dass große Schwankungen vor allem durch Unterschiede der Ethnizität und des Alters bzw. der menopausalen Stadien ausgelöst werden. Da die Spannen der Inzidenz und Prävalenz von VMS abhängig von den Patientencharakteristika sehr weit auseinander gehen, kann eine zusätzliche Schwankung über die Zeit nicht festgestellt werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet können Patientinnen

aller Altersgruppen und Ethnizitäten mit moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, mit Fezolinetant behandelt werden, daher werden alle Patientinnen dieser Gruppen als relevant betrachtet.

Abbildung 3-7 und Abbildung 3-8 zeigen, dass die Prävalenz und Inzidenz in allen Altersklassen über die Zeit relativ stabil sind. Folglich werden in den nächsten fünf Jahren keine Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz erwartet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Fezolinetant (VEOZA™)	2.931.792 – 3.414.348	2.589.651 – 3.015.894
Teilpopulation a) Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko- Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben ^a	2.345.434 – 2.731.478	2.071.721 – 2.412.715
Teilpopulation b) Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben ^b	586.358 – 682.870	517.930 – 603.179
Quelle: Epidemiologisches Modell zur Ableitung der Zahl der Patientinnen in der Zielpopulation (Astellas Pharma GmbH, 2024) a: im Folgenden „Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen“ b: im Folgenden „Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen“		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Epidemiologisches Modell zur Ableitung der Zahl der Patientinnen im Anwendungsgebiet

Fezolinetant wird angewendet als Therapie zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Für die Ableitung der Zahl an Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine direkten Zahlen vor, sodass ein epidemiologisches Modell basierend auf der Prävalenz von VMS in der Zielpopulation entwickelt wurde. Hierfür wurden alle Patientengruppen berücksichtigt, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Fezolinetant im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen.

Das epidemiologische Modell beinhaltet folgende Berechnungsschritte (Abbildung 3-9):

- 1) Bestimmung der Anzahl an Frauen in Deutschland

- 2) Davon Bestimmung der Anzahl an Frauen im Alter von 40-65 Jahren^a
- 3) Davon Berechnung des Anteils an postmenopausalen Frauen
- 4) Davon Berechnung des Anteils an Frauen mit VMS
- 5) Davon Berechnung des Anteils an Frauen mit moderaten oder schweren VMS
- 6) Davon Berechnung der Anzahl an Frauen, die für eine HT in Frage kommen oder nicht
- 7) Davon Berechnung der Anzahl an Frauen in der GKV

a: Mögliche Patientinnen im Anwendungsgebiet unterliegen grundsätzlich keiner Altersbeschränkung. Da die identifizierten Quellen als Grundlage der Prävalenzermittlung jedoch in der Regel nur eine bestimmte Altersspanne von etwa 40 - 65 Jahren heranzogen, wurde diese Spanne als geeignete Annäherung für die Gesamtpopulation verwendet. Die Menopause fällt etwa in diesen Altersbereich, sodass die über das Alter ausgeschlossenen Patientinnen einen zu vernachlässigenden Anteil darstellen. Für weitere Erklärungen siehe auch die schrittweise Herleitung des epidemiologischen Modells.

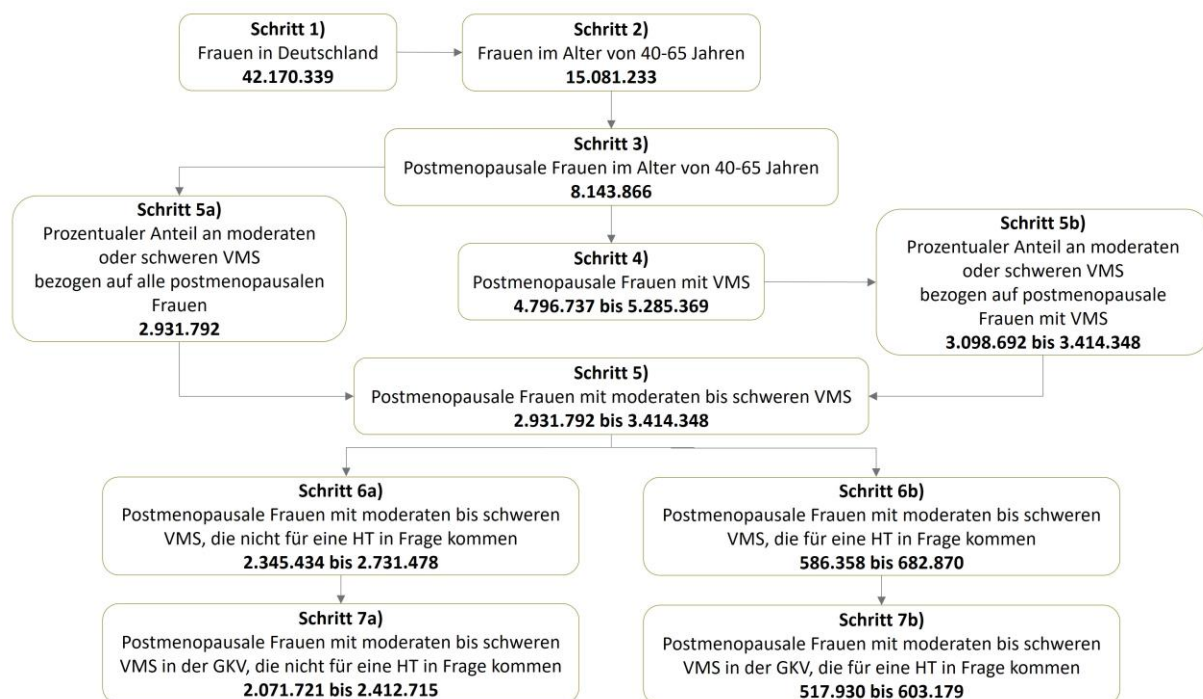


Abbildung 3-9: Schematische Darstellung des epidemiologischen Modells zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Fezolinetant

Die Anzahl der Patientinnen wurde in jedem Rechenschritt auf ganze Zahlen gerundet.

1) Bestimmung der Anzahl an Frauen in Deutschland

VMS treten nur bei weiblichen Patientinnen auf, daher wurde in einem ersten Schritt die Anzahl der Frauen in Deutschland bestimmt. Diese Anzahl wurde der Internetseite Destatis des

Statistischen Bundesamtes entnommen, welche zum Stand des 31.12.2021 eine Anzahl von **42.170.339 Frauen in Deutschland** angibt (Destatis Statistisches Bundesamt, 2021).

2) Bestimmung der Anzahl an Frauen im Alter von 40 - 65 Jahren

Die Menopause tritt bei Frauen in der Regel zwischen 40 - 60 Jahren auf (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). Die typische Dauer der Menopause-assoziierten VMS beträgt 7,4 Jahre (Avis et al., 2015), daher können Menopausen-assoziierte VMS Patientinnen im Alter von ca. 40 - 67 Jahren betreffen. Da verfügbare Publikationen zur Einschätzung des Anteils menopausaler Frauen sowie dem Auftreten von VMS meist eine Altersklasse von 40 - 65 Jahren einschließen, wurde diese Altersspanne für die nachfolgende Berechnung herangezogen. Eine Bestimmung des Anteils von Frauen in dieser Altersgruppe erfolgte mittels der Datenbank Genesis des Statistischen Bundesamtes. Damit ergibt sich zum Stand 31.12.2021 eine Anzahl von **15.081.233 Frauen im Alter von 40 - 65 Jahren** in Deutschland (Destatis Statistisches Bundesamt; Genesis online, 2021).

3) Berechnung des Anteils an postmenopausalen Frauen im Alter von 40 - 65 Jahren

Zur Einschätzung des Anteils an postmenopausalen Frauen im Alter von 40 - 65 Jahren wurden relevante Publikationen identifiziert und herangezogen. Nur die Publikation von Nappi et al. (Nappi et al., 2021a, 2021c) quantifizierte den Anteil postmenopausaler Frauen in der Alterskategorie 40 - 65 Jahre und ermittelte einen Anteil von 54,0 % unter allen deutschen Patientinnen der Studie (1.116 Patientinnen in der Postmenopause von 2.066 Patientinnen, die an der Umfrage teilgenommen haben, ergibt 54,0 %). Publikationen, die eine abweichende Altersspanne von 45 - 65 Jahre betrachteten (Barentsen, van de Weijer, van Gend, & Foekema, 2001; Moilanen et al., 2010; Pérez et al., 2009; Vaccaro et al., 2021), ermittelten in ihren Studien teilweise höhere Anteile postmenopausaler Frauen. Der Unterschied kommt vermutlich dadurch zustande, dass Frauen im Alter von 40 - 45 Jahren im Gegensatz zur Studie von Nappi et al. nicht eingeschlossen wurden und sich von diesen Frauen verhältnismäßig wenige in der Postmenopause befinden. Da jedoch trotz des geringeren Anteils an postmenopausalen Frauen Patientinnen dieser Altersgruppe für die Behandlung mit Fezolinetant in Frage kommen, wurden in die Berechnung der Zielpopulation Frauen im Alter von 40 - 65 Jahren eingeschlossen. Demensprechend wurde zur Berechnung des Anteils postmenopausaler Frauen die Publikation von Nappi et al. herangezogen, da sie die passende Altersgruppe einschließt und eine aktuelle Studie im deutschen Versorgungskontext darstellt (Nappi et al., 2021a). Somit ergibt sich mit einem Anteil von 54,0 % der 15.081.233 Frauen im Alter von 40 – 65 Jahren in Deutschland eine Anzahl von **8.143.866 postmenopausalen Frauen**.

4) Berechnung des Anteils an postmenopausalen Frauen mit VMS

Direkte Angaben zum Anteil an postmenopausalen Frauen mit VMS liegen nur in wenigen Publikationen vor. Verschiedene Publikationen geben eine Spanne von 60,0 - 80,0 % an, die sich auf Ergebnisse der Study of Women's Health Across the Nation (Gold et al., 2006) bezieht. Da es sich bei der Studienpopulation um amerikanische Patientinnen handelt und die Erfassung von VMS nicht auf eine spezifische Altersspanne oder ein menopausales Stadium begrenzt ist, wird diese Angabe nicht weiter herangezogen. In der Publikation Pérez et al. (Pérez et al., 2009)

wird ein Anteil von 58,9 %, sowie in Zhu et al. (Zhu et al., 2020) ein Anteil von 64,9 % (Patientinnen mit milden bis schweren VMS) postmenopausaler Frauen mit VMS genannt.

Der Anteil von 64,9 % errechnet sich aus den Angaben der Publikation wie folgt:

Tabelle 3-5: Herleitung des Anteils postmenopausaler Frauen in der Publikation Zhu et al.

	Anzahl der Patientinnen mit VMS	Anzahl aller Patientinnen
Patientinnen in der Menopause (ausgelöst durch einen chirurgischen Eingriff, z. B. durch eine Oophorektomie)		
Ohne VMS		1.616
Mit leichten VMS	676	676
Mit moderaten VMS	1.229	1.229
Mit schweren VMS	780	780
Patientinnen in der Menopause (natürlichen Ursprungs, nicht durch einen chirurgischen Eingriff ausgelöst)		
Ohne VMS		806
Mit leichten VMS	451	451
Mit moderaten VMS	764	764
Mit schweren VMS	575	575
Summe	4.475	6.897
Nach (Zhu et al., 2020)		
Abkürzungen: VMS: Vasomotorische Symptome		

Somit haben 4.475 von 6.897 Patientinnen, also 64,9 % der Patientinnen in der Menopause, leichte bis schwere VMS.

Da in beiden Publikationen nicht die Alterskategorie 40 - 65 Jahre verwendet wird, sondern im Fall von Pérez et al. eine Alterskategorie von 45 - 65 Jahren und bei Zhu et al. eine gepoolte Auswertung verschiedener Alterskategorien, besteht eine Unsicherheit bezüglich dieser Angaben. Weiterhin handelt es sich bei Pérez um eine spanische Studienpopulation und bei Zhu um eine gepoolte Population verschiedener Länder (England, USA und Australien). Aufgrund der Unsicherheiten wird für die Berechnung des Anteils postmenopausaler Frauen mit VMS eine Spanne von 58,9 - 64,9 % angenommen. Damit ergibt sich mit einem Anteil von 58,9 % bei 8.143.866 postmenopausalen Frauen eine resultierende Anzahl von 4.796.737 (unterer Wert der Spanne) und mit einem Anteil von 64,9 % bei 8.143.866 postmenopausalen Frauen eine resultierende Anzahl von 5.285.369 (oberer Wert der Spanne). Dementsprechend liegt die Spanne von **postmenopausalen Frauen mit VMS in Deutschland bei 4.796.737 - 5.285.369.**

5) Berechnung des Anteils an postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS

Für die Berechnung des Anteils an postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS ergeben sich anhand der identifizierten Publikationen zwei verschiedene Herleitungswege, die im Folgenden als Varianten 5a und 5b beschrieben sind. Da beide Berechnungswege aus Sicht von Astellas geeignete Herleitungen darstellen, wird aus beiden Ansätzen eine gemeinsame Spanne errechnet, um so eine möglichst realitätsnahe Einschätzung zu erhalten.

5a) Prozentualer Anteil an moderaten oder schweren VMS bezogen auf alle postmenopausalen Frauen (aus Schritt 3)

Nappi et al. (Nappi et al., 2021a, 2021c) geben an, dass 36,0 % der deutschen postmenopausalen Frauen unter moderaten oder schweren VMS leiden (405 Patientinnen von 1.116 postmenopausalen Frauen wurden in die Studie eingeschlossen, was entsprechend den Einschlusskriterien der Studie dem Anteil der Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS entspricht). Somit bezieht sich diese Herleitung nicht auf die Population aus Schritt 4 (postmenopausale Frauen *mit* VMS), sondern auf die Population aus Schritt 3 (alle postmenopausalen Frauen), vgl. Abbildung 3-9. Entsprechend ergibt sich mit diesem Ansatz bei 36,0 % von 8.143.866 postmenopausalen Frauen (aus Schritt 3) eine Anzahl von **2.931.792 postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS in Deutschland**. Nappi et al. wird als valide Publikation angesehen, da sie die Altersgruppe von 40-65 Jahren einschließt und eine aktuelle Studie im deutschen Versorgungskontext darstellt.

5b) Prozentualer Anteil an moderaten oder schweren VMS bezogen auf postmenopausale Frauen mit VMS

Stute et al. (Stute, Cano, et al., 2022) geben an, dass 64,6 % (45,5 % mit moderaten plus 19,1 % mit schweren VMS) der postmenopausalen Frauen mit VMS unter moderaten oder schweren VMS leiden. Somit bezieht sich diese Herleitung auf die Population aus Schritt 4 (postmenopausale Frauen mit VMS), vgl. Abbildung 3-9. Entsprechend ergibt sich mit diesem Ansatz bei 64,6 % von 4.796.737 - 5.285.369 postmenopausalen Frauen mit VMS (aus Schritt 4) eine Anzahl von **3.098.692 - 3.414.348 postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS in Deutschland**. Stute et al. wird als valide Publikation angesehen, da sie die Altersgruppe von 40 - 65 Jahren einschließt und eine aktuelle Studie im deutschen Versorgungskontext darstellt.

Insgesamt ergibt sich aus Herleitungsschritt 5a der untere Wert der Spanne von 2.931.792 und aus Herleitungsschritt 5b der obere Wert der Spanne von 3.098.692 - 3.414.348. Damit errechnet sich ein Anteil an **postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS in Deutschland von 2.931.792 - 3.414.348**.

6) Berechnung der Anzahl an postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS, differenziert danach, ob sie für eine HT in Frage kommen oder nicht

Da keine Studien identifiziert werden konnten, in denen die Eignung der Patientinnen für eine HT dargestellt wurde, wurde stattdessen als bestmögliche Annäherung auf Studien

zurückgegriffen, die Angaben dazu trafen, welcher Anteil der Patientinnen eine HT erhielt oder nicht erhielt. Es wird davon ausgegangen, dass in Deutschland eine Frau, die für eine HT in Frage kommt, diese auch erhält. Der Anteil der Patientinnen, die eine HT gegen VMS erhalten, wird bei Nappi et al. (Nappi et al., 2021a, 2021b) mit 20,0 % angegeben. Diese Daten sind vergleichbar mit denen der Publikation von Stute et al. (Stute, Eversheim, Ortius-Lechner, May, & Feig, 2022) auf Basis von GKV-Daten, welche bei Patientinnen mit einer Kodierung Klimakterischer Beschwerden nach ICD-10 (N95) einen Anteil von 21,0 % mit einer HT ermittelte. Genazzani et al. (Genazzani et al., 2006) gibt ebenfalls einen Anteil von 20,0 % als gegenwärtige HT-Nutzer in Europa an. Zusammenfassend ergibt sich also über Ausschluss der 20,0 % an Patientinnen, die eine HT erhalten, ein Anteil von 80,0 % an Patientinnen, die keine HT erhalten. Die Anteile der verordneten HT stellen eine geeignete Annäherung an die Kategorien der vorliegenden Studien „für eine HT in Frage kommen“ und „nicht für eine HT in Frage kommen“ dar, weil davon auszugehen ist, dass die Eignung für eine HT sich im Deutschen Gesundheitssystem auch in den tatsächlichen Verschreibungsdaten widerspiegelt. Entsprechend werden die Daten aus Nappi et al., Stute et al. und Genazzi et al. als bestmögliche Annäherung an die beschriebenen Kategorien angesehen (Genazzani et al., 2006; Nappi et al., 2021a; Stute, Eversheim, et al., 2022).

6a) Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen

Dies führt bei einem Anteil von 80 % von 2.931.792 - 3.414.348 postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS zu einer Anzahl von **2.345.434 - 2.731.478 postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS in Deutschland, die keine HT erhalten und somit nicht für eine HT in Frage kommen.**

6b) Frauen, die für eine HT in Frage kommen

Weiterhin ergibt sich bei einem Anteil von 20 % von 2.931.792 - 3.414.348 postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS eine Anzahl von **586.358 - 682.870 postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS in Deutschland, die eine HT erhalten und somit für eine HT in Frage kommen.**

7) Berechnung der Anzahl an postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS in der GKV, differenziert danach, ob sie für eine HT in Frage kommen oder nicht

Der Anteil der Patientinnen, welche in Deutschland bei einer gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, wurde der Internetseite des GKV-Spitzenverbands entnommen. Dort wird angegeben, dass 88,3 % der Deutschen in der GKV versichert sind (GKV-Spitzenverband, 2023).

7a) Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen

Damit ergibt sich mit einem Anteil von 88,3 % der 2.345.434 - 2.731.478 postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS, die nicht für eine HT in Frage kommen eine Anzahl von **2.071.721 - 2.412.715 postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS, die nicht für eine HT in Frage kommen, in Deutschland in der GKV.**

7b) Frauen, die für eine HT in Frage kommen

Weiterhin ergibt sich mit einem Anteil von 88,3 % von 586.358 - 682.870 der postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS, die für eine HT in Frage kommen eine Anzahl von **517.930 - 603.179 postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS, die für eine HT in Frage kommen, in Deutschland in der GKV.**

Eine Zusammenfassung aller Berechnungsschritte ist in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Fezolinetant

Berechnungsschritt	Anteil		Unterer Wert	Oberer Wert
1) Bestimmung der Anzahl an Frauen in Deutschland	Nicht zutreffend		42.170.339	
2) Bestimmung der Anzahl an Frauen im Alter von 40-65 Jahren	Nicht zutreffend		15.081.233	
3) Berechnung des Anteils an postmenopausalen Frauen im Alter von 40-65 Jahren	54,0 %		8.143.866	
4) Berechnung des Anteils an postmenopausalen Frauen mit VMS	58,9 %	64,9 %	4.796.737	5.285.369
5) Berechnung des Anteils an postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS				
a) Prozentualer Anteil an moderaten oder schweren VMS bezogen auf alle postmenopausalen Frauen (aus Schritt 3)	36,0 %		2.931.792	
b) Prozentualer Anteil an moderaten oder schweren VMS bezogen auf postmenopausalen Frauen mit VMS	64,6 %		3.098.692	3.414.348
Spanne			2.931.792	3.414.348
6) Berechnung der Anzahl an postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS, die				
a) nicht für eine HT in Frage kommen	80,0 %		2.345.434	2.731.478
b) für eine HT in Frage kommen	20,0 %		586.358	682.870
7) Berechnung der Anzahl an postmenopausalen Frauen mit moderaten oder schweren VMS in der GKV, die				
a) nicht für eine HT in Frage kommen	88,3 %		2.071.721	2.412.715
b) für eine HT in Frage kommen	88,3 %		517.930	603.179
Quelle: (Astellas Pharma GmbH, 2024)				
Die Anzahl der Patientinnen wurde in jedem Rechenschritt auf ganze Zahlen gerundet.				
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HT: Hormontherapie, VMS: Vasomotorische Symptome				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Fezolinetant	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die nicht für eine HT in Frage kommen	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	2.071.721 – 2.412.715
Fezolinetant	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, und die für eine HT in Frage kommen	Zusatznutzen nicht belegt	517.930 – 603.179
Abkürzungen: HT: Hormontherapie, VMS: Vasomotorische Symptome			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.2.4 ausgeführt, ergibt sich für Fezolinetant eine Zielpopulation von 2.589.651 - 3.015.894 GKV-Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Diese Zielpopulation enthält zwei Teilpopulationen: Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen, und Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen. Da in den vorliegenden Studien nur Daten für Patientinnen erhoben wurden, die nicht für eine HT in Frage kommen, wird nur für diese Population ein Zusatznutzen abgeleitet. Auf Basis der umfassenden Evidenz aus den Studien SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT für diese Teilpopulation wird ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen der Behandlung mit Fezolinetant abgeleitet. Der Zusatznutzen von Fezolinetant in dieser Population gegenüber der zVT ergibt sich aus folgenden statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen:

- Eine erhebliche Verringerung der Häufigkeit bis zu vollständigem Rückgang von moderaten bis schweren VMS sowie eine erhebliche Reduktion der VMS-Schwere
- Eine bedeutsame Verbesserung von Schlafproblemen und Schlafstörungen

- Eine Verbesserung der Arbeitsproduktivität und Aktivität
- Eine bedeutsame Verbesserung der Menopausen-spezifischen Lebensqualität
- Eine sehr gute Verträglichkeit auf Placebo-Niveau ohne signifikante Unterschiede bei schweren und schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen sowie Therapieabbrüchen aufgrund Unerwünschter Ereignisse

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Einschätzung der Patientenzahlen in der Zielpopulation (3.2.4) wurde eine Suche in der Datenbank Medline durchgeführt. Da für die Suche von VMS kein eigener Medical Subject Heading (MeSH)-Term existiert, wurde stattdessen der MeSH-Term „Vasomotor system“ verknüpft mit dem MeSH-Term „Menopause“ verwendet. Aufgrund von kulturellen Einflüssen und Unterschieden in den Anteilswerten je nach Herkunftsland wurde die Suche auf europäische oder deutsche Ergebnisse eingeschränkt. Ergänzt wurde diese systematische Suche um eine Freihandsuche auf relevanten Internetseiten. Insgesamt wurden 117 Treffer

identifiziert, von denen wiederum 45 Studien in die Einschätzung der Patientenzahlen einbezogen wurden. Zur Einschätzung der Inzidenz und Prävalenz (3.2.3) wurden ebenfalls die Referenzen der obenstehenden Suche verwendet sowie ausgewählte Ergebnisse nichteuropäischer Studien.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Anderson, R. A., & Millar, R. P. (2022). The roles of kisspeptin and neurokinin B in GnRH pulse generation in humans, and their potential clinical application. *J Neuroendocrinol*, 34(5), e13081. doi:10.1111/jne.13081
2. Archer, D. F., Sturdee, D. W., Baber, R., de Villiers, T. J., Pines, A., Freedman, R. R., Gompel, A., Hickey, M., Hunter, M. S., Lobo, R. A., Lumsden, M. A., MacLennan, A. H., Maki, P., Palacios, S., Shah, D., Villaseca, P., & Warren, M. (2011). Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric*, 14(5), 515-528. doi:10.3109/13697137.2011.608596
3. Astellas Pharma GmbH. (2024). Herleitung der Zielpopulation.
4. Avis, N. E., Brockwell, S., Randolph, J. F., Jr., Shen, S., Cain, V. S., Ory, M., & Greendale, G. A. (2009). Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*, 16(3), 442-452. doi:10.1097/gme.0b013e3181948dd0
5. Avis, N. E., Crawford, S. L., Greendale, G., Bromberger, J. T., Everson-Rose, S. A., Gold, E. B., Hess, R., Joffe, H., Kravitz, H. M., Tepper, P. G., Thurston, R. C., & Study of Women's Health Across the, N. (2015). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*, 175(4), 531-539. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8063
6. Baber, R. J., Panay, N., Fenton, A., & Group, I. M. S. W. (2016). 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 19(2), 109-150. doi:10.3109/13697137.2015.1129166
7. Baker, F. C., de Zambotti, M., Colrain, I. M., & Bei, B. (2018). Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*, 10, 73-95. doi:10.2147/nss.S125807
8. Barentsen, R., van de Weijer, P. H., van Gend, S., & Foekema, H. (2001). Climacteric symptoms in a representative Dutch population sample as measured with the Greene Climacteric Scale. *Maturitas*, 38(2), 123-128. doi:10.1016/s0378-5122(00)00212-7

9. 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
10. Buhling, K. J., Daniels, B. V., Studnitz, F. S., Eulenburg, C., & Mueck, A. O. (2014). The use of complementary and alternative medicine by women transitioning through menopause in Germany: results of a survey of women aged 45-60 years. *Complement Ther Med*, *22*(1), 94-98. doi:10.1016/j.ctim.2013.12.004
11. Christakis, M. K., Strobino, D. M., & Shen, W. (2019). A critical appraisal of vasomotor symptom assessment tools used in clinical trials evaluating hormone therapy compared to placebo. *Menopause*, *26*(11), 1334-1341. doi:10.1097/GME.0000000000001387
12. Chung, H. F., Pandeya, N., Dobson, A. J., Kuh, D., Brunner, E. J., Crawford, S. L., Avis, N. E., Gold, E. B., Mitchell, E. S., Woods, N. F., Bromberger, J. T., Thurston, R. C., Joffe, H., Yoshizawa, T., Anderson, D., & Mishra, G. D. (2018). The role of sleep difficulties in the vasomotor menopausal symptoms and depressed mood relationships: an international pooled analysis of eight studies in the InterLACE consortium. *Psychol Med*, *48*(15), 2550-2561. doi:10.1017/S0033291718000168
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C. (2019). Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*, *394*(10204), 1159-1168. doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X
14. Constantine, G. D., Graham, S., Clerinx, C., Bernick, B. A., Krassan, M., Mirkin, S., & Currie, H. (2016). Behaviours and attitudes influencing treatment decisions for menopausal symptoms in five European countries. *Post Reprod Health*, *22*(3), 112-122. doi:10.1177/2053369116632439
15. Crandall, C. J., Bachman, G. A., Faubion, S. S., Klein, W., Liu, J. H., Manson, J. E., Mortimer, J., Pinkerton, J. V., Santoro, N. F., Shifren, J. L., & Thurston, R. C. (2019). *Menopause Practice, A Clinician's Guide, 6th Edition*: The North American Menopause Society
16. de Villiers, T. J., Hall, J. E., Pinkerton, J. V., Perez, S. C., Rees, M., Yang, C., & Pierroz, D. D. (2016). Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*, *91*, 153-155. doi:10.1016/j.maturitas.2016.06.001
17. 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

18. Destatis Statistisches Bundesamt. (2021). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Retrieved 23.03.2023 from <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>
19. Destatis Statistisches Bundesamt; Genesis online. (2021). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. Retrieved 23.03.2023 from <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1679576252991&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0006&auswahltext=&nummer=5&variable=5&name=GES&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>
20. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. (2020). Leitlinienprogramm: Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen.
21. DiBonaventura, M. D., Chandran, A., Hsu, M. A., & Bushmakin, A. (2013). Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Int J Womens Health*, 5, 261-269. doi:10.2147/IJWH.S39027
22. Drewe, J., Bucher, K. A., & Zahner, C. (2015). A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*, 4, 65. doi:10.1186/s40064-015-0808-y
23. Elkins, G. R., Fisher, W. I., Johnson, A. K., Carpenter, J. S., & Keith, T. Z. (2013). Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*, 20(3), 291-298. doi:10.1097/gme.0b013e31826ce3ed
24. European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use. (2005). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women. In.
25. Flint Rehab. (2023). Hypothalamus Damage: Understanding the Causes, Symptoms, and Treatment. Retrieved 17.10.2023 from <https://www.flintrehab.com/hypothalamus-brain-injury>
26. Freeman, E. W., Sammel, M. D., & Sanders, R. J. (2014). Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*, 21(9), 924-932. doi:10.1097/GME.000000000000196
27. Gallicchio, L., Miller, S. R., Kiefer, J., Greene, T., Zacur, H. A., & Flaws, J. A. (2015). Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study. *Menopause*, 22(10), 1098-1107. doi:10.1097/GME.0000000000000434

28. Genazzani, A. R., Schneider, H. P., Panay, N., & Nijland, E. A. (2006). The European Menopause Survey 2005: women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy. *Gynecol Endocrinol*, 22(7), 369-375. doi:10.1080/09513590600842463
29. GKV-Spitzenverband. (2023). Versicherte je System in Prozent. Retrieved 18.01.2024 from https://gkv-spitzenverband.de/service/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp
30. Gold, E. B., Colvin, A., Avis, N., Bromberger, J., Greendale, G. A., Powell, L., Sternfeld, B., & Matthews, K. (2006). Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*, 96(7), 1226-1235. doi:10.2105/AJPH.2005.066936
31. Grigoriou, V., Augoulea, A., Armeni, E., Rizos, D., Alexandrou, A., Dendrinou, S., Panoulis, K., & Lambrinou, I. (2013). Prevalence of vasomotor, psychological, psychosomatic and sexual symptoms in perimenopausal and recently postmenopausal Greek women: association with demographic, life-style and hormonal factors. *Gynecol Endocrinol*, 29(2), 125-128. doi:10.3109/09513590.2012.708801
32. Hansen, K. R., Knowlton, N. S., Thyer, A. C., Charleston, J. S., Soules, M. R., & Klein, N. A. (2008). A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod*, 23(3), 699-708. doi:10.1093/humrep/dem408
33. Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., de Villiers, T. J., & Group, S. C. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*, 19(4), 387-395. doi:10.1097/gme.0b013e31824d8f40
34. Hemminki, E., Regushevskaya, E., Luoto, R., & Veerus, P. (2012). Variability of bothersome menopausal symptoms over time--a longitudinal analysis using the Estonian postmenopausal hormone therapy trial (EPHT). *BMC Womens Health*, 12, 44. doi:10.1186/1472-6874-12-44
35. Hickey, M., Szabo, R. A., & Hunter, M. S. (2017). Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *BMJ*, 359, j5101. doi:10.1136/bmj.j5101
36. Honermann, L., Knabben, L., Weidlinger, S., Bitterlich, N., & Stute, P. (2020). An extended Menopause Rating Scale II: a retrospective data analysis. *Climacteric*, 23(6), 608-613. doi:10.1080/13697137.2020.1775808
37. Hunter, M. S., Gentry-Maharaj, A., Ryan, A., Burnell, M., Lanceley, A., Fraser, L., Jacobs, I., & Menon, U. (2011). Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. *BJOG*, 119(1), 40-50. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03166.x

38. Hunter, M. S., Gupta, P., Chedraui, P., Blumel, J. E., Tserotas, K., Aguirre, W., Palacios, S., & Sturdee, D. W. (2013). The International Menopause Study of Climate, Altitude, Temperature (IMS-CAT) and vasomotor symptoms. *Climacteric*, *16*(1), 8-16. doi:10.3109/13697137.2012.699563
39. Institute of Medicine Committee on Sleep, M., & Research. (2006). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In H. R. Colten & B. M. Altevogt (Eds.), *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2006, National Academy of Sciences.
40. Kiran, A., Schultz, N. M., Siddiqui, E., Todorova, L., Van der Poel, B., Stoelzel, M., & Robinson, L. (2022). Epidemiology and treatment patterns of UK women diagnosed with vasomotor symptoms: Findings from the Clinical Practice Research Datalink GOLD database. *Maturitas*, *164*, 1-8. doi:10.1016/j.maturitas.2022.05.013
41. Kronenberg, F. (1990). Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci*, *592*, 52-86; discussion 123-133. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb30316.x
42. Kumari, M., Stafford, M., & Marmot, M. (2005). The menopausal transition was associated in a prospective study with decreased health functioning in women who report menopausal symptoms. *J Clin Epidemiol*, *58*(7), 719-727. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.09.016
43. 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
44. Lehnert, H. (2015). *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*.
45. Martin, K. A., & Barbieri, R. L. (2020). Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. Retrieved 04.07.2020 from <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-menopausal-symptoms-with-hormone-therapy#H21>
46. 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
47. Modi, M., & Dhillon, W. S. (2019). Neurokinin 3 Receptor Antagonism: A Novel Treatment for Menopausal Hot Flashes. *Neuroendocrinology*, *109*(3), 242-248. doi:10.1159/000495889
48. Moilanen, J., Aalto, A. M., Hemminki, E., Aro, A. R., Raitanen, J., & Luoto, R. (2010). Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas*, *67*(4), 368-374. doi:10.1016/j.maturitas.2010.08.007

49. Nappi, R. E., Kroll, R., Siddiqui, E., Stoykova, B., Rea, C., Gemmen, E., & Schultz, N. M. (2021a). 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
50. Nappi, R. E., Kroll, R., Siddiqui, E., Stoykova, B., Rea, C., Gemmen, E., & Schultz, N. M. (2021b). Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden, Supplementary Table 1: Prevalence of moderate-to-severe VMS amongst women aged 40-65 years in European countries. *Menopause*, 28(8), 875-882. doi:10.1097/gme.0000000000001793
51. Nappi, R. E., Kroll, R., Siddiqui, E., Stoykova, B., Rea, C., Gemmen, E., & Schultz, N. M. (2021c). Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden, Supplement: Women invited to participate in screening survey. *Menopause*, 28(8), 875-882. doi:10.1097/gme.0000000000001793
52. Nappi, R. E., Siddiqui, E., Todorova, L., Rea, C., Gemmen, E., & Schultz, N. M. (2023). Prevalence and quality-of-life burden of vasomotor symptoms associated with menopause: A European cross-sectional survey. *Maturitas*, 167, 66-74. doi:10.1016/j.maturitas.2022.09.006
53. Naumova, I., & Castelo-Branco, C. (2018). Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health*, 10, 387-395. doi:10.2147/ijwh.S158913
54. 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
55. Neves-e-Castro, M., Birkhauser, M., Samsioe, G., Lambrinoudaki, I., Palacios, S., Borrego, R. S., Llana, P., Ceausu, I., Depypere, H., Erel, C. T., Perez-Lopez, F. R., Schenck-Gustafsson, K., van der Schouw, Y. T., Simoncini, T., Tremollieres, F., & Rees, M. (2015). EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*, 81(1), 88-92. doi:10.1016/j.maturitas.2015.02.003
56. Oldenhave, A., Jaszmann, L. J., Haspels, A. A., & Everaerd, W. T. (1993). Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol*, 168(3 Pt 1), 772-780. doi:10.1016/s0002-9378(12)90817-0
57. Oldenhave, A., & Netelenbos, C. (1994). Pathogenesis of climacteric complaints: ready for the change? *Lancet*, 343(8898), 649-653. doi:10.1016/s0140-6736(94)92641-7
58. 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

59. Pérez, J. A., Garcia, F. C., Palacios, S., & Pérez, M. (2009). Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas*, 62(1), 30-36. doi:10.1016/j.maturitas.2008.10.003
60. 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 flushes. *Front Neuroendocrinol*, 34(3), 211-227. doi:10.1016/j.yfrne.2013.07.003
61. Rance, N. E., & Young, W. S. (1991). Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology*, 128(5), 2239-2247. doi:10.1210/endo-128-5-2239
62. Robert Koch Institut. (2010). Allgemeiner Gesundheitszustand: Chronisches Kranksein.
63. Rosano, G. M. C., Vitale, C., & Fini, M. (2006). Hormone Replacement Therapy and Cardioprotection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092(1), 341-348. doi:<https://doi.org/10.1196/annals.1365.031>
64. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., & Ockene, J. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*, 288(3), 321-333. doi:10.1001/jama.288.3.321
65. Schaudig, K., & Schwenkhagen, A. (2014). Frauenarzt-Serie: Hormonsprechstunde. *FRAUENARZT*, 55(12).
66. Sheehan, H. L., & Kovács, K. (1966). The Subventricular Nucleus of the Human Hypothalamus. *Brain*, 89(3), 589-614. doi:10.1093/brain/89.3.589
67. Shughrue, P. J., Lane, M. V., & Merchenthaler, I. (1996). In situ hybridization analysis of the distribution of neurokinin-3 mRNA in the rat central nervous system. *The Journal of Comparative Neurology*, 372(3), 395-414. doi:10.1002/(sici)1096-9861(19960826)372:3<395::Aid-cne5>3.0.Co;2-y
68. Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. (2021). Guideline No. 422e: Menopause and Cardiovascular Disease. *J Obstet Gynaecol Can*, 43(12), 1438-1443 e1431. doi:10.1016/j.jogc.2021.09.010
69. Stearns, V., Johnson, M. D., Rae, J. M., Morocho, A., Novielli, A., Bhargava, P., Hayes, D. F., Desta, Z., & Flockhart, D. A. (2003). Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst*, 95(23), 1758-1764. doi:10.1093/jnci/djg108
70. Stuenkel, C. A., Davis, S. R., Gompel, A., Lumsden, M. A., Murad, M. H., Pinkerton, J. V., & Santen, R. J. (2015). Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine

- Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(11), 3975-4011. doi:10.1210/jc.2015-2236
71. Stute, P., Cano, A., Thurston, R. C., Small, M., Lee, L., Scott, M., Siddiqui, E., & Schultz, N. M. (2022). Evaluation of the impact, treatment patterns, and patient and physician perceptions of vasomotor symptoms associated with menopause in Europe and the United States. *Maturitas*, 164, 38-45. doi:<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.06.008>
72. Stute, P., Eversheim, H., Ortius-Lechner, D., May, M., & Feig, C. (2022). Care reality of menopausal women in Germany: healthcare research using quantitative (SHI claims data) and qualitative (survey) data collection. *Arch Gynecol Obstet*, 306(2), 513-521. doi:10.1007/s00404-022-06457-9
73. Sydney GP - Sydney Doctor. (2023). Perimenopause and Menopause – What you need to know about HRT. Retrieved 17.10.2023 from <https://www.sydneygp.com.au/perimenopause-and-menopause-what-you-need-to-know-about-hrt/>
74. Tepper, P. G., Brooks, M. M., Randolph, J. F., Jr., Crawford, S. L., El Khoudary, S. R., Gold, E. B., Lasley, B. L., Jones, B., Joffe, H., Hess, R., Avis, N. E., Harlow, S., McConnell, D. S., Bromberger, J. T., Zheng, H., Ruppert, K., & Thurston, R. C. (2016). Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*, 23(10), 1067-1074. doi:10.1097/GME.0000000000000676
75. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2014). Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms: Correction. *Obstet Gynecol*, 131(3), 604. doi:10.1097/aog.00000000000002513
76. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). Frequently Asked Questions: The Menopause Years. Retrieved 17.01.2023 from <https://www.acog.org/Patients/FAQs/The-Menopause-Years>
77. The North American Menopause Society. (2022). The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 29(7), 767-794. doi:10.1097/GME.00000000000002028
78. 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.00000000000002200
79. Thurston, R. C., Bromberger, J. T., Joffe, H., Avis, N. E., Hess, R., Crandall, C. J., Chang, Y., Green, R., & Matthews, K. A. (2008). Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause*, 15(5), 841-847. doi:10.1097/gme.0b013e318168f09b

80. 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
81. Todorova, L., Bonassi, R., Guerrero Carreño, F. J., Hirschberg, A. L., Yuksel, N., Rea, C., Scrine, L., & Kim, J. S. (2023). Prevalence and impact of vasomotor symptoms due to menopause among women in Brazil, Canada, Mexico, and Nordic Europe: a cross-sectional survey. *Menopause*. doi:10.1097/gme.0000000000002265
82. U.S. Department of Health and Human Services, F. a. D. A., Center for Drug Evaluation and Research,. (2003). Guidance for the Industry, Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation.
83. Vaccaro, C. M., Capozzi, A., Ettore, G., Bernorio, R., Cagnacci, A., Gambacciani, M., Coletta, V., Maffei, S., Nappi, R. E., Scambia, G., Viora, E., & Lello, S. (2021). What women think about menopause: An Italian survey. *Maturitas*, 147, 47-52. doi:10.1016/j.maturitas.2021.03.007
84. 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
85. Williams, R. E., Kalilani, L., DiBenedetti, D. B., Zhou, X., Granger, A. L., Fehnel, S. E., Levine, K. B., Jordan, J., & Clark, R. V. (2008). Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric*, 11(1), 32-43. doi:10.1080/13697130701744696
86. Women's Health Research Institute - Northwestern University. (2013). Stages of Menopause. Retrieved 17.01.2023 from <https://menopause.obgyn.msu.edu/content/stages-menopause>
87. Zhang, L., Ruan, X., Cui, Y., Gu, M., & Mueck, A. O. (2020). Menopausal Symptoms and Associated Social and Environmental Factors in Midlife Chinese Women. *Clin Interv Aging*, 15, 2195-2208. doi:10.2147/cia.S278976
88. Zhu, D., Chung, H.-F., Dobson, A. J., Pandeya, N., Anderson, D. J., Kuh, D., Hardy, R., Brunner, E. J., Avis, N. E., Gold, E. B., El Khoudary, S. R., Crawford, S. L., & Mishra, G. D. (2020). Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(6), 898.e891-898.e816. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.039>

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben				
Fezolinetant	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Eine Filmtablette mit 45,0 mg Fezolinetant als orale Dosis, einmal täglich, kontinuierliche Anwendung	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben				
Beobachtendes Abwarten	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Patientenindividuell unterschiedlich		
Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben				
Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT <u>Beispiele:</u>	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Behandlungsmodus ist abhängig vom Präparat, Applikationsform und Symptomen der Patientin		
Östrogen-Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus • Östradiol + Drospirenon		Eine Filmtablette mit 1,0 mg Östradiol und 2,0 mg Drospirenon als orale Dosis, einmal täglich, kontinuierliche Anwendung	365	1
Östrogenmonotherapie bei Frauen ohne Uterus • Tibolon		Eine Tablette mit 2,5 mg Tibolon als orale Dosis einmal täglich, kontinuierliche Anwendung	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<ul style="list-style-type: none"> Östriol 		Zwei Tabletten mit jeweils 2,0 mg Östriol als orale Dosis, einmal täglich (abends), kontinuierliche Anwendung	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: HT: Hormontherapie; mg: Milligramm; VMS: Vasomotorische Symptome</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-8 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation. Die Zielpopulation umfasst die Teilpopulation der Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen und die Teilpopulation der Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen.

Für die Wirkstoffe wurden die aktuell gültigen Fachinformationen bzw. der im Versorgungsalltag übliche Behandlungsmodus im Anwendungsgebiet zugrunde gelegt. Ist für die Wirkstoffe keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird eine Therapiedauer von einem Jahr angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Fezolinetant

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

Der Behandlungsmodus für Fezolinetant ergibt sich aus den Angaben in der aktuellen Fachinformation (Astellas Pharma Europe B.V., 2023). Fezolinetant wird einmal täglich als 45,0 mg orale Dosis von den Patientinnen eingenommen. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich. Eine genaue Zeitspanne der Anwendung kann nicht definiert werden, da die Dauer der VMS individuell unterschiedlich sein kann. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation ergeben sich somit pro Patientin pro Jahr 365 Behandlungen mit jeweils einem Behandlungstag.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Für Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen, wurde als zVT beobachtendes Abwarten festgelegt.

Das Vorgehen des beobachtenden Abwartens gestaltet sich hinsichtlich der Maßnahmen sowie der Dauer patientenindividuell unterschiedlich. Daher sind konkrete Angaben zum Behandlungsmodus und Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr nicht möglich.

Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT

Für Frauen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, wurde eine zVT nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT (bei Frauen mit intaktem Uterus (Östrogen-Gestagen-Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Östrogen)) festgelegt. Die HT kann prinzipiell mit verschiedenen Östrogenen erfolgen. Patientinnen mit intaktem Uterus erhalten dabei zusätzlich zum Östrogen ein Gestagen, um eine Östrogen-bedingte Endometriumproliferation mit Gefahr eines Endometriumkarzinoms zu vermeiden. Bei Patientinnen, bei denen bereits eine Hysterektomie erfolgt ist, wird hingegen eine Östrogenmonotherapie durchgeführt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020). Neben den Östriol- und Östradiolpräparaten in der Östrogenmonotherapie ist der Wirkstoff Tibolon als synthetisch hergestelltes Arzneimittel mit Hormonwirkung verfügbar. Dieser wird aufgrund seiner östrogenen und gestagenen Eigenschaften gemäß Leitlinie den Östrogenmonopräparaten zugeordnet (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020).

Exemplarisch werden in Abschnitt 3.3 für die Östrogenmonotherapie und für die Kombinationstherapie Beispiele angegeben.

Östrogen-Gestagen-Kombination

- ***Östradiol+ Drospirenon***

Östradiol + Drospirenon (Angeliq®) wird angewendet als HT bei Östrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt. Der Behandlungsmodus für Östradiol + Drospirenon ergibt sich aus den Angaben in der aktuellen Fachinformation (Jenapharm GmbH & Co. KG, 2022). Östradiol + Drospirenon wird einmal täglich oral als 1,0 mg Dosis Östradiol in Kombination mit 2,0 mg Drospirenon von den Patientinnen eingenommen. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich. Eine genaue Zeitspanne der Anwendung kann nicht definiert werden, da die Dauer der VMS individuell unterschiedlich sein kann. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation ergeben sich somit pro Patientin pro Jahr 365 Behandlungen mit jeweils einem Behandlungstag.

Östrogenmonotherapie• *Tibolon*

Tibolon (Liviella®) wird angewendet als HT bei Östrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt. Der Behandlungsmodus für Tibolon ergibt sich aus den Angaben in der aktuellen Fachinformation (Organon Healthcare GmbH, 2021). Tibolon wird einmal täglich oral als 2,5 mg Dosis von den Patientinnen eingenommen. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich. Eine genaue Zeitspanne der Anwendung kann nicht definiert werden, da die Dauer der VMS individuell unterschiedlich sein kann. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation ergeben sich somit pro Patientin pro Jahr 365 Behandlungen mit jeweils einem Behandlungstag.

• *Östriol*

Östriol (OeKolp®) wird angewendet als HT bei Östrogenmangelsymptomen bei Frauen nach der Menopause. Der Behandlungsmodus für Östriol ergibt sich aus den Angaben in der aktuellen Fachinformation (Besins Healthcare, 2023). Östriol wird einmal täglich oral als 4,0 mg Dosis von den Patientinnen eingenommen, dies entspricht zwei Tabletten mit jeweils 2,0 mg Östriol. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich. Eine genaue Zeitspanne der Anwendung kann nicht definiert werden, da die Dauer der VMS individuell unterschiedlich sein kann. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation ergeben sich somit pro Patientin pro Jahr 365 Behandlungen mit jeweils einem Behandlungstag.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Fezolinetant	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Eine Filmtablette mit 45,0 mg Fezolinetant als orale Dosis, einmal täglich, kontinuierliche Anwendung	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben			
Beobachtendes Abwarten	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Patientenindividuell unterschiedlich	
Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben			
Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT <u>Beispiele:</u>	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Behandlungsmodus ist abhängig vom Präparat, Applikationsform und Symptomen der Patientin	
Östrogen-Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus • Östradiol + Drospirenon		Eine Filmtablette mit 1,0 mg Östradiol und 2,0 mg Drospirenon als orale Dosis, einmal täglich, kontinuierliche Anwendung	365
Östrogenmonotherapie bei Frauen ohne Uterus • Tibolon		Eine Tablette mit 2,5 mg Tibolon als orale Dosis, einmal täglich, kontinuierliche Anwendung	365
• Östriol		Zwei Tabletten mit jeweils 2,0 mg Östriol als orale Dosis, einmal täglich (abends), kontinuierliche Anwendung	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: HT: Hormontherapie; mg: Milligramm; VMS: Vasomotorische Symptome</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben				
Fezolinetant	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	365	45,0 mg	365 Behandlungstage x 45,0 mg Fezolinetant = 16.425,0 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben				
Beobachtendes Abwarten	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Patientenindividuell unterschiedlich		
Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT <u>Beispiele:</u>	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Jahresverbrauch ist abhängig vom Präparat, Applikationsform und Symptomen der Patientin		
Östrogen-Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus • Östradiol + Drospirenon		365	1,0 mg Östradiol/ 2 mg Drospirenon	365 Behandlungstage x 1,0 mg Östradiol = 365,0 mg 365 Behandlungstage x 2,0 mg Drospirenon = 730,0 mg
Östrogenmonotherapie bei Frauen ohne Uterus • Tibolon		365	2,5 mg	365 Behandlungstage x 2,5 mg Tibolon = 912,5 mg
• Östriol		365	4,0 mg	365 Behandlungstage x 4,0 mg Östriol = 1.460,0 mg
Abkürzungen: HT: Hormontherapie; mg: Milligramm; VMS: Vasomotorische Symptome				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Grundlagen der Berechnungen des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen.

Angaben zum Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Fezolinetant

Die Tagesdosis für Fezolinetant beträgt 45,0 mg. Bei einer täglichen Gabe entspricht dies einem Jahresverbrauch von 16.425,0 mg pro behandelter Patientin.

Angaben zum Jahresverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Das Vorgehen des beobachtenden Abwartens gestaltet sich hinsichtlich der Maßnahmen sowie der Dauer patientenindividuell unterschiedlich. Daher sind konkrete Angaben zum Jahresverbrauch nicht möglich.

Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT

Östradiol + Drospirenon (Östrogen-Gestagen-Kombination)

Die Tagesdosis für Östradiol + Drospirenon beträgt 1,0 mg Östradiol/ 2,0 mg Drospirenon. Bei einer täglichen Gabe entspricht dies einem Jahresverbrauch von 365,0 mg Östradiol und 730,0 mg Drospirenon pro behandelte Patientin.

Tibolon (Östrogenmonotherapie)

Die Tagesdosis für Tibolon beträgt 2,5 mg. Bei einer täglichen Gabe entspricht dies einem Jahresverbrauch von 912,5 mg pro behandelte Patientin.

Östriol (Östrogenmonotherapie)

Die Tagesdosis für Östriol beträgt 4,0 mg. Bei einer täglichen Gabe entspricht dies einem Jahresverbrauch von 1.460,0 mg pro behandelte Patientin.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben		
Fezolinetant	VEOZA™ 45,0 mg Filmtabletten 30 Stück PZN: 18821803 AVP: 87,18 €	80,98 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V: 2,00 €, Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V: 4,20 €)
	VEOZA™ 45,0 mg Filmtabletten 100 Stück PZN: 18821832 AVP: 264,18 €	248,18 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V: 2,00 €, Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V: 14,00 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	
Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben		
Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT <u>Beispiele:</u>	Kosten sind abhängig vom Präparat, Applikationsform und Symptomen der Patientin	
Östrogen-Gestagen- Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus • Östradiol + Drospirenon	Angeliq® 1,0 mg/ 2,0 mg Filmtabletten 3 x 28 Stück PZN: 01689021 AVP: 47,42 €	45,42 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V: 2,00 €)
Östrogenmonotherapie bei Frauen ohne Uterus • Tibolon	Liviella® 2,5 mg Tabletten 3 x 28 Stück PZN: 07509155 AVP: 101,99 €	88,52 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V: 2,00 €, Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V: 4,30 €, Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V: 7,17 €)
	OeKolp® 2,0 mg Tabletten	13,53 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<ul style="list-style-type: none"> Östriol 	30 Stück PZN: 06884939 AVP: 15,89 €	(Gesetzlicher Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V: 2,00 €, Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V: 0,36 €)
	OeKolp® 2,0 mg Tabletten 60 Stück PZN: 06884945 AVP: 20,42 €	17,70 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V: 2,00 €, Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V: 0,72 €)
	OeKolp® 2,0 mg Tabletten 100 Stück PZN: 09758307 AVP: 26,41 €	23,22 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V: 2,00 €, Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V: 1,19 €)
Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der Lauer-Taxe[®] mit Stand vom 15.01.2024 entnommen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß AVP der Lauer-Taxe[®] für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten gewählt.

Die für die GKV tatsächlich entstehenden Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

$$\begin{aligned} \text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \\ \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} - \text{Herstellerrabatt nach} \\ \text{§ 130a Abs.1 SGB V} \end{aligned}$$

Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Fezolinetant

Der Herstellerabgabepreis (HAP) von Fezolinetant beträgt 60,00 € für eine Packung mit 30 Filmtabletten bzw. 200,00 € für eine Packung mit 100 Filmtabletten. Der AVP von

Fezolinetant beträgt dementsprechend 87,18 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) bzw. 264,18 €. Für die Berechnung der tatsächlichen GKV-Arzneimittelkosten werden dem AVP die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Abs. 1a sowie § 130a Abs. 1 Fünftes Sozialgesetzbuch (SGB V) abgezogen. Der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V beträgt 2,00 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % vom HAP beträgt 4,20 € bzw. 14,00 €. Nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die Kosten für Fezolinetant 80,98 € bzw. 248,18 €. Eine detaillierte Herleitung der GKV-Kosten kann Tabelle 3-12 entnommen werden.

Tabelle 3-12: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Fezolinetant

Rechenschritt		Packung mit 30 Stück	Packung mit 100 Stück	Gesetzliche Grundlage
	Herstellerabgabepreis (HAP) für eine Packung Fezolinetant	60,00 €	200,00 €	
+	Großhandelszuschlag (3,15 % auf HAP [maximal 37,80 €] + 0,73 €)	2,62 €	7,03 €	§ 2 AMPreisV Großhandelszuschläge für Fertigarzneimittel
=	Apothekeneinkaufspreis (AEP)	62,62 €	207,03 €	
+	Apothekenzuschlag (3 % auf AEP + 8,35 € + 0,21 € + 0,20 €)	10,64 €	14,97 €	§ 3 (1) AMPreisV Apothekenzuschläge für Fertigarzneimittel
=	Netto-Apothekenverkaufspreis (Netto-AVP)	73,26 €	222,00 €	
+	Mehrwertsteuer (19 % auf Netto-AVP)	13,92 €	42,18 €	
=	Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	87,18 €	264,18 €	
-	Gesetzlicher Apothekenabschlag (2,00 €)	2,00 €	2,00 €	§ 130 Abs. 1a SGB V Rabatt
-	Gesetzlicher Herstellerrabatt (7 % vom HAP)	4,20 €	14,00 €	§ 130a Abs. 1 SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer
=	GKV-Kosten des Arzneimittels	80,98 €	248,18 €	

Abkürzungen: AEP: Apothekeneinkaufspreis; AMPreisV: Arzneimittelpreisverordnung; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Herstellerabgabepreis; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch.

Angaben zum Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Das Vorgehen des beobachtenden Abwartens gestaltet sich hinsichtlich der Maßnahmen sowie der Dauer patientenindividuell unterschiedlich. Daher sind konkrete Angaben zu Kosten nicht möglich.

Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden exemplarisch Präparate für die Wirkstoffklassen Östrogene (als Monotherapie) und Östrogene und Gestagene (in Kombination) dargestellt. Gemäß § 130a Abs. 3b SGB V liegt bei patentfreien, wirkstoffgleichen Arzneimitteln der Herstellerrabatt bei 10 %, welcher durch eine entsprechende Preissenkung bis auf 0 % vermindert werden kann. Für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel beträgt der Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V 6 %.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgte die Berechnung analog zu der von Fezolinetant unter Berücksichtigung aller Rabatte:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} - \text{Herstellerrabatt nach § 130a SGB V}$$

Die detaillierte Darstellung der Kosten der dargestellten Arzneimittel pro Packung kann Tabelle 3-13 entnommen werden.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels

Arzneimittel	Herstellerabgabepreis in Euro	Herstellerrabatt nach § 130a SGB V	Apothekeneinkaufspreis in Euro	Apothekenabschlag in Euro	Apothekenverkaufspreis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel						
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben						
<i>Fezolinetant</i>						
VEOZA™, 30 Stück	60,00 €	4,20 €	62,62 €	2,00 €	87,18 €	80,98 €
VEOZA™, 100 Stück	200,00 €	14,00 €	207,03 €	2,00 €	264,18 €	248,18 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Arznei- mittel	Hersteller- abgabe- preis in Euro	Hersteller- rabatt nach § 130a SGB V	Apotheken- einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben						
Beobachtendes Abwarten		Patientenindividuell unterschiedlich				
Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben						
<i>Östradiol + Drospirenon</i>						
Angeliq®	28,55 €	00,00 €	30,18 €	2,00 €	47,42 €	45,42 €
<i>Tibolon</i>						
Liviella®	71,72 €	11,47 €	74,71 €	2,00 €	101,99 €	88,52 €
<i>Östriol</i>						
OeKolp®, 30 Stück	3,62 €	0,36 €	4,46 €	2,00 €	15,89 €	13,53 €
OeKolp®, 60 Stück	7,20 €	0,72 €	8,16 €	2,00 €	20,42 €	17,70 €
OeKolp®, 100 Stück	11,93 €	1,19 €	13,04 €	2,00 €	26,41 €	23,22 €
a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag. Abkürzungen: HT: Hormontherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch.						

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und

der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben				
Fezolinetant	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben				
Beobachtendes Abwarten	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Patientenindividuell unterschiedlich		
Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT <u>Beispiele:</u>	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind abhängig vom Präparat, Applikationsform und Symptomen der Patientin		
Östrogen-Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus • Östradiol + Drospirenon		Keine	Keine	Keine
Östrogenmonotherapie bei Frauen ohne Uterus • Tibolon		Keine	Keine	Keine
• Östriol		Keine	Keine	Keine
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HT: Hormontherapie; VMS: Vasomotorische Symptome</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben			
Fezolinetant	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben			
Beobachtendes Abwarten	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die	Patientenindividuell unterschiedlich	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	mit der Menopause assoziiert sind		
Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben			
Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT <u>Beispiele:</u>	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind abhängig vom Präparat, Applikationsform und Symptomen der Patientin	
Östrogen-Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus • Östradiol + Drospirenon		Keine	Keine
Östrogenmonotherapie bei Frauen ohne Uterus • Tibolon		Keine	Keine
• Östriol		Keine	Keine
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HT: Hormontherapie; VMS: Vasomotorische Symptome</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben					
Fezolinetant	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	905,86 €	-	-	905,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben					
Beobachtendes Abwarten	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Patientenindividuell unterschiedlich			
Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT <u>Beispiele:</u>	Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind	Kosten sind abhängig vom Präparat, Applikationsform und Symptomen der Patientin			
Östrogen-Gestagen-Kombination bei Frauen mit intaktem Uterus • Östradiol + Drospirenon		197,58 €	-	-	197,58 €
Östrogenmonotherapie bei Frauen ohne Uterus • Tibolon		385,06 €	-	-	385,06 €
• Östriol		169,51 €	-	-	169,51 €
Quelle: (Astellas Pharma GmbH, 2024) Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HT: Hormontherapie, VMS: Vasomotorische Symptome					

Nachfolgend werden die Rechenwege für alle Wirkstoffe zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patientin auf Basis der in Abschnitt 3.3.1 - Abschnitt 3.3.4 ermittelten Verbräuche, Kosten pro Packung, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie sonstigen GKV-Kosten dargestellt. Sofern mehrere Packungsgrößen eines Arzneimittels als Alternativen zur Verfügung standen, wurde jeweils die Packung mit dem geringsten Preis pro Tablette gewählt.

Angaben zu Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels

Fezolinetant

Fezolinetant wird über 365 Behandlungstage täglich verabreicht (eine Filmtablette). Da eine Packung 100 Filmtabletten enthält, werden für ein Jahr insgesamt 3,65 Packungen Fezolinetant benötigt. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten von:

$$3,65 \times 248,18 \text{ €} = 905,86 \text{ €}$$

Angaben zu Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Das Vorgehen des beobachtenden Abwartens gestaltet sich hinsichtlich der Maßnahmen sowie der Dauer patientenindividuell unterschiedlich. Daher sind konkrete Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin nicht möglich.

Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT

Östradiol + Drospirenon (Östrogen-Gestagen-Kombination)

Östradiol + Drospirenon wird über 365 Behandlungstage täglich verabreicht (eine Filmtablette). Da eine Packung 84 Filmtabletten enthält, werden für ein Jahr insgesamt 4,35 Packungen Östradiol + Drospirenon benötigt. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten von:

$$4,35 \times 45,42 \text{ €} = 197,58 \text{ €}$$

Tibolon (Östrogenmonotherapie)

Tibolon wird über 365 Behandlungstage täglich verabreicht (eine Tablette). Da eine Packung 84 Tabletten enthält, werden für ein Jahr insgesamt 4,35 Packungen Tibolon benötigt. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten von:

$$4,35 \times 88,52 \text{ €} = 385,06 \text{ €}$$

Östriol (Östrogenmonotherapie)

Östriol wird über 365 Behandlungstage täglich verabreicht (zwei Tabletten). Da eine Packung 100 Tabletten enthält, werden für ein Jahr insgesamt 7,30 Packungen Östriol benötigt. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten von:

$$7,30 \times 23,22 \text{ €} = 169,51 \text{ €}$$

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Die Zielpopulation von Fezolinetant umfasst Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Wie in den Abschnitten 3.2.3 - 3.2.5 hergeleitet, kommen im deutschen Versorgungskontext theoretisch 2.589.651 - 3.015.894 Patientinnen in der GKV für die Behandlung mit Fezolinetant in Frage. Fezolinetant ist der erste NK3R-Antagonist mit der Ziel-Indikation VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, der die Häufigkeit und Schwere von VMS nachweislich klinisch relevant reduziert. Durch den neuartigen Wirkmechanismus ist es mit Fezolinetant erstmalig möglich, Patientinnen mit VMS zu behandeln, ohne dabei auf eine HT zurückgreifen zu müssen. Dies eröffnet Therapiemöglichkeiten für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen, und stellt eine nicht-hormonelle Alternative für Patientinnen dar, die für eine HT in Frage kommen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht valide abschätzbar, welcher Anteil der in Frage kommenden Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation tatsächlich eine Behandlung mit Fezolinetant erhalten wird. Es kann davon ausgegangen werden, dass ein maximaler Marktanteil von 100 % der Zielpopulation im Versorgungsalltag nicht erreicht werden wird. Die Höhe des Marktanteils unterliegt insbesondere dem Einfluss der derzeitigen Versorgungssituation. Darüber hinaus existieren jedoch weitere Einflussfaktoren, aufgrund derer keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Fezolinetant möglich ist:

- Patientinnen- und Ärztepräferenzen
- Kontraindikationen
- Therapieabbrüche
- Weitere Neuzulassungen

Patientenpräferenz/ Ärztepräferenz

Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs ist davon auszugehen, dass sich ein Teil der potenziellen Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen, aufgrund individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen gegen eine Therapie entscheidet. Belastbare Angaben, anhand derer geschätzt werden könnte, in welchem Ausmaß die Versorgungsanteile aus diesen Gründen beeinflusst werden, liegen nicht vor. Es ist jedoch nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Für die Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen, ist ein Wechsel von einer HT zu Fezolinetant möglich. Dies erscheint vor allem dann, wenn Patientinnen bereits über einen langen Zeitraum eine HT erhalten, wahrscheinlich, da mit einer steigenden Anwendungsdauer das Risiko für Endometriumkarzinome und Ovarialkarzinome zunimmt (insbesondere bei einer Anwendungsdauer von mehr als fünf Jahren) (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020). Entsprechend wird in vielen Fachinformationen die Anwendung von Präparaten zur HT häufig nur für einen

Anwendungszeitraum von maximal fünf Jahren empfohlen. Außerdem lassen weitere mit der HT einhergehenden Risiken (unter anderem für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Brustkrebs, Schlaganfälle, tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien) und Nebenwirkungen einen Wechsel von Patientinnen unter HT-Behandlung zu Fezolinetant wahrscheinlich erscheinen, wenn eine hormonfreie Alternative zur Verfügung steht.

Fezolinetant stellt als Therapiemöglichkeit für Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen, die einzig mögliche Behandlung dar und ist die erste nicht-hormonelle Alternative für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen. Insgesamt lässt sich der Versorgungsanteil nicht verlässlich abschätzen.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Fezolinetant bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, der gleichzeitigen Anwendung moderater oder starker CYP1A2-Inhibitoren sowie bekannter oder vermuteter Schwangerschaft kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patientinnen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Aufgrund dieser Kontraindikationen ist jedoch nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Therapieabbrüche

In den vorliegenden Studien (SKYLIGHT-1, SKYLIGHT-2, SKYLIGHT-4 und DAYLIGHT) konnte es unter anderem aufgrund des Auftretens Unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch der Patientinnen kommen. Insgesamt lagen die Abbruchraten über alle Studien hinweg im Fezolinetant-Arm bei durchschnittlich 13 %, wohingegen 29 % der Patientinnen im Placebo-Arm die jeweilige Studie abbrachen (Anteil aller Studienabbrüche gemittelt über vier Einzelstudien hinweg, siehe dazu auch Anhang 4-E). Dies zeigt, dass die gute und schnelle Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit von Fezolinetant zu weniger Therapieabbrüchen im Vergleich zu Placebo führt.

Da Patientinnen mit vorzeitigem Therapieabbruch bereits einen Teil der Behandlung erhalten haben, würde eine Reduktion der Zielpopulation um diese Patientinnen den Versorgungsanteil mit Fezolinetant unterschätzen und wird daher nicht vorgenommen.

Weitere Neuzulassungen

Inwieweit in den nächsten Jahren weitere Therapien für das Anwendungsgebiet den Markt durchdringen werden bzw. wie sich der Einfluss weiterer Neuzulassungen auf die erwarteten Versorgungsanteile in den Folgejahren entwickelt, ist derzeit nicht abzuschätzen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Gesamtkosten in der Versorgungsrealität für die GKV insgesamt in Bezug auf Fezolinetant im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet deutlich niedriger liegen werden, da aus dargelegten Gründen nicht alle Patientinnen, die für eine Behandlung mit Fezolinetant in Frage kommen, diese auch erhalten werden.

In der Zusammenschau ist jedoch keine fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und/ oder ihrer Veränderungen möglich. Astellas verzichtet daher auf eine nachfolgende Darstellung des sich entwickelnden Marktanteils einschließlich der damit verbundenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1-3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus sind die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (Astellas Pharma Europe B.V., 2023; Besins Healthcare, 2023; Jenapharm GmbH & Co. KG, 2022; Organon Healthcare GmbH, 2021). Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der LauerTaxe (Stand: 15.01.2024) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Astellas Pharma GmbH. (2024). Herleitung der Kosten.
3. Besins Healthcare. (2023). Fachinformation OeKolg-Tabletten 2 mg. Stand April.
4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. (2020). Leitlinienprogramm: Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen.
5. Jenapharm GmbH & Co. KG. (2022). Fachinformation Angeliq 1mg/ 2mg Filmtabletten. Stand: April
6. Organon Healthcare GmbH. (2021). Fachinformation Liviella. Stand Februar.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Abschnitte zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Fezolinetant entnommen (Astellas Pharma Europe B.V., 2023b).

Anwendungsgebiete (gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation)

VEOZA[™] wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 45 mg einmal täglich. Der Nutzen einer Langzeitbehandlung muss regelmäßig geprüft werden, da die Dauer der VMS individuell unterschiedlich sein kann.

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis VEOZA ausgelassen oder nicht zum üblichen Zeitpunkt eingenommen wird, sollte die ausgelassene Dosis so bald wie möglich eingenommen werden, es sei denn, es verbleiben weniger als zwölf Stunden bis zur nächsten planmäßigen Dosis. Ab dem Folgetag muss das reguläre Schema wieder aufgenommen werden.

Ältere Menschen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fezolinetant bei Frauen, die die Behandlung mit VEOZA im Alter von über 65 Jahren beginnen, wurde nicht untersucht. Für diese Patientengruppe kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Für Personen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse A (leicht) wird keine Dosisanpassung empfohlen. VEOZA wird für Personen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B (moderat) oder C (schwer) nicht empfohlen. Fezolinetant wurde bei Personen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse C (schwer) nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Für Personen mit leichter (eGFR 60 – unter 90 ml/ min/ 1,73 m²) oder moderater (eGFR 30 – unter 60 ml/ min/ 1,73 m²) Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. VEOZA™ wird für Personen mit schwerer (eGFR unter 30 ml/ min/ 1,73 m²) Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Fezolinetant wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR unter 15 ml/ min/ 1,73 m²) untersucht und die Anwendung wird in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet moderate bis schwere VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, keinen relevanten Nutzen von VEOZA bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

VEOZA sollte täglich um etwa dieselbe Zeit mit oder ohne Nahrung und mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Filmtabletten werden im Ganzen eingenommen; sie dürfen nicht zerbrochen, zerstoßen oder zerkaut werden, da keine klinischen Daten unter diesen Bedingungen vorliegen.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung moderater oder starker CYP1A2-Inhibitoren.
- Bekannte oder vermutete Schwangerschaft.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Medizinische Untersuchung/ Beratung

Vor Beginn oder Wiederaufnahme der Behandlung mit VEOZA muss eine sorgfältige Diagnose gestellt und eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben werden. Während der Behandlung müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen gemäß klinischer Standardpraxis erfolgen.

Lebererkrankung

Die Anwendung von VEOZA ist bei Personen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B (moderat) oder C (schwer) nicht empfohlen. Frauen mit aktiver

Lebererkrankung oder chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B (moderat) oder C (schwer) wurden nicht in die klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.2) und diese Informationen können nicht zuverlässig extrapoliert werden. Die Pharmakokinetik von Fezolinetant wurde bei Frauen mit chronischer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse A (leicht) und B (moderat) untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Die Überwachung der Leberfunktion während der Behandlung wird bei Frauen mit bekannter oder vermuteter Lebererkrankung empfohlen.

Erhöhungen von ALT und AST

Erhöhungen der Serumwerte von Alaninaminotransferase (ALT) auf das mindestens Dreifache der oberen Normgrenze (upper limit of normal, ULN) traten bei 2,1 % der Frauen auf, die Fezolinetant erhielten, gegenüber 0,8 % der Frauen, die Placebo erhielten. Erhöhungen der Serumwerte von Aspartataminotransferase (AST) auf das mindestens Dreifache der ULN traten bei 1,0 % der Frauen auf, die Fezolinetant erhielten, gegenüber 0,4 % der Frauen, die Placebo erhielten. Erhöhungen von ALT und/ oder AST unter Fezolinetant wurden nicht von einer Erhöhung des Bilirubins (mehr als das Zweifache der ULN; d. h., es gab keine Fälle von „Hy’s Law“) begleitet. Frauen mit erhöhter ALT oder AST waren im Allgemeinen asymptomatisch. Die Transaminasewerte kehrten bei Weiterführung der Dosis ohne Folgeerscheinungen auf die Werte vor der Behandlung (oder in deren Bereich) zurück; ebenso bei Unterbrechung der Dosis oder beim Absetzen. Akute Anomalien bei Lebertests können das Absetzen der Anwendung von VEOZA erfordern, bis die Lebertests wieder unauffällig sind.

Bekannte oder vorangegangene Brustkrebserkrankung oder östrogenabhängige Malignome

Frauen, die sich einer onkologischen Behandlung (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie, Antihormontherapie) gegen Brustkrebs oder andere östrogenabhängige Malignome unterziehen, wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen. Daher ist VEOZA nicht für die Anwendung in dieser Population empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht bekannt sind. Frauen mit vorangegangener Brustkrebserkrankung oder anderen östrogenabhängigen Malignomen, die keine onkologische Behandlung mehr erhalten, wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen. Die Entscheidung zur Behandlung dieser Frauen mit VEOZA muss auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Gleichzeitige Anwendung von Östrogen-basierter Hormonersatztherapie (ausgenommen lokale vaginale Präparate)

Die gleichzeitige Anwendung von Fezolinetant und Östrogen-basierter Hormonersatztherapie wurde nicht untersucht. Daher ist eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.

Krampfanfälle oder sonstige konvulsive Erkrankungen

Fezolinetant wurde bei Frauen mit Krampfanfällen oder sonstigen konvulsiven Erkrankungen in der Anamnese nicht untersucht. Es gab keine Fälle von Krampfanfällen oder sonstigen konvulsiven Erkrankungen in den klinischen Studien. Die Entscheidung zur Behandlung dieser Frauen mit VEOZA muss auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)***Wirkung anderer Arzneimittel auf Fezolinetant****CYP1A2-Inhibitoren*

Fezolinetant wird primär von CYP1A2 und in geringerem Maße von CYP2C9 und CYP2C19 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Fezolinetant mit Arzneimitteln, die moderate oder starke CYP1A2-Inhibitoren sind (z. B. Ethinylöstradiol-haltige Kontrazeptiva, Mexiletin, Enoxacin, Fluvoxamin), erhöht die C_{\max} im Plasma sowie die AUC von Fezolinetant. Die gleichzeitige Anwendung moderater oder starker CYP1A2-Inhibitoren mit VEOZA ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Verabreichung mit Fluvoxamin, einem starken CYP1A2-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der C_{\max} von Fezolinetant um das insgesamt 1,8-Fache und einem Anstieg der AUC um das 9,4-Fache; es wurde keine Veränderung der t_{\max} beobachtet. Aufgrund des beträchtlichen Effekts eines starken CYP1A2-Inhibitors und auf Basis unterstützender Modelle wird davon ausgegangen, dass der Anstieg der Konzentration von Fezolinetant auch nach gleichzeitiger Anwendung von moderaten CYP1A2-Inhibitoren klinisch relevant ist. Es wird jedoch nicht daraus abgeleitet, dass der Anstieg der Exposition gegenüber Fezolinetant nach gleichzeitiger Anwendung von schwachen CYP1A2-Inhibitoren klinisch relevant sein wird.

*CYP1A2-Induktoren**In-vivo-Daten*

Rauchen (moderater Induktor von CYP1A2) verringerte die C_{\max} von Fezolinetant auf ein LS-Mittelwert (least squares mean, Mittelwert der kleinsten Quadrate)-Verhältnis von 71,74 % und die AUC auf ein LS-Mittelwert-Verhältnis von 48,29 %. Die Wirksamkeitsdaten wiesen nicht auf signifikante Unterschiede zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen hin. Es wird keine Dosisanpassung für Raucherinnen empfohlen.

*Transporter**In-vitro-Daten*

Fezolinetant ist kein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp). Der Hauptmetabolit ES259564 ist ein Substrat von P-gp.

Wirkung von Fezolinetant auf andere Arzneimittel*Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme**In-vitro-Daten*

Fezolinetant und ES259564 sind keine Inhibitoren von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Fezolinetant und ES259564 sind keine Induktoren von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4.

Transporter

In-vitro-Daten

Fezolinetant und ES259564 sind keine Inhibitoren von P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 und MATE2-K ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$). Fezolinetant hemmte OAT1 und OAT3 mit IC_{50} -Werten von $18,9 \mu\text{mol/l}$ ($30 \times C_{\text{max,u}}$) bzw. $27,5 \mu\text{mol/l}$ ($44 \times C_{\text{max,u}}$). ES259564 hemmt OAT1 und OAT3 nicht ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

VEOZA ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Wenn während der Anwendung von VEOZA eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fezolinetant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Perimenopausale Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Für diese Patientengruppe werden nicht-hormonelle Kontrazeptiva empfohlen.

Stillzeit

VEOZA ist während der Stillzeit nicht angezeigt. Es ist nicht bekannt, ob Fezolinetant und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Fezolinetant und/ oder seine Metaboliten in die Milch von Tieren übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit VEOZA verzichtet werden soll/ die Behandlung mit VEOZA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es gibt keine Daten zu der Wirkung von Fezolinetant auf die menschliche Fertilität. In der Fertilitätsstudie mit weiblichen Ratten hatte Fezolinetant keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Fezolinetant hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Fezolinetant 45,0 mg waren Diarrhoe (3,2 %) und Schlaflosigkeit (3,0 %). In der gesamten Studienpopulation wurden keine schweren Nebenwirkungen mit einer Inzidenz über 1 % gemeldet. Unter Fezolinetant 45 mg wurden vier schwere Nebenwirkungen gemeldet. Die schwerste Nebenwirkung war ein Ereignis eines

endometrialen Adenokarzinoms (0,1 %). Die häufigsten Nebenwirkungen von Fezolinetant 45 mg, die zum Absetzen des Arzneimittels führten, waren Alaninaminotransferase (ALT) erhöht (0,3 %) und Schlaflosigkeit (0,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fezolinetant wurde bei 2.203 Frauen mit Menopause-assoziierten VMS untersucht, die im Rahmen von klinischen Studien der Phase III Fezolinetant einmal täglich erhielten. Während klinischer Studien beobachtete Nebenwirkungen sind nachstehend nach Häufigkeitskategorie je Systemorganklasse aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-18: Nebenwirkungen unter Fezolinetant 45 mg

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe, Abdominalschmerz
Untersuchungen	Häufig	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht

Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: Systemorganklasse

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Dosen von bis zu 900 mg Fezolinetant wurden in klinischen Studien bei gesunden Frauen geprüft. Bei 900 mg wurden Kopfschmerzen, Übelkeit und Parästhesie beobachtet. Im Fall einer Überdosierung muss die Person engmaschig überwacht werden und eine unterstützende Behandlung basierend auf Anzeichen und Symptomen muss erwogen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B/ C des EPAR von Fezolinetant entnommen (European Medicines Agency, 2023).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Fezolinetant wurde kein Annex des European Assessment Report (EPAR) gemäß Art. 127a (Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) erstellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden dem EU Risk Management Plan (RMP) (Astellas Pharma Europe B.V., 2023a) entnommen.

Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von VEOZA sind Risiken, die spezielle Risikomanagementaktivitäten zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potenziell betrachtet werden.

- Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für einen Zusammenhang mit der Anwendung von VEOZA besteht.
- Potenzielle Risiken sind Bedenken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber bisher noch nicht erwiesen ist und weiterer Bewertung bedarf.
- Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-19: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Bedeutende identifizierte Risiken	Keine Risiken
Bedeutende potenzielle Risiken	Keine Risiken
Fehlende Informationen	Verwendung bei Patientinnen mit Child-Pugh Klasse B oder C (moderater oder schwerer) chronischer Leberfunktionsstörung

Zusammenfassung wichtiger Risiken

Tabelle 3-20: Fehlende Informationen - Anwendung bei Patientinnen mit Child-Pugh Klasse B oder C (moderater oder schwerer) chronischer Leberfunktionsstörung

Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4 • Packungsbeilage Abschnitt 2 Die fortlaufende Überwachung der erwarteten Risiken, bei moderaten oder schweren chronischen Leberfunktionsstörungen wird durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten erfolgen.
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen bezüglich den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Fachinformation von Fezolinetant (VEOZA™) (Astellas Pharma Europe B.V., 2023b), Anhang II des EPAR (European Medicines Agency, 2023) sowie dem EU Risk Management Plan (RMP) (Astellas Pharma Europe B.V., 2023a) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. (2023a). European Union Risk Management Plan (RMP): VEOZA™ Fezolinetant, Version 3.0.
2. Astellas Pharma Europe B.V. (2023b). Fachinformation, VEOZA™ Fezolinetant, Stand: Dezember 2023.
3. 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

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung	Seite: 1, Abschnitt: 4.2 „Der Nutzen einer Langzeitbehandlung muss regelmäßig geprüft werden, da die Dauer der VMS individuell unterschiedlich sein kann.“	ja
2	Anamnese und Überwachung	Seite: 1, Abschnitt: 4.4 „Vor Beginn oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Veoza muss eine sorgfältige Diagnose gestellt und eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben werden. Während der Behandlung müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen gemäß klinischer Standardpraxis erfolgen.“	ja
3	Entscheidung über Behandlung	Seite: 1, Abschnitt: 4.4 „Die Entscheidung zur Behandlung dieser Frauen (Frauen mit vorangegangener Brustkrebskrankung oder anderen	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		östrogenabhängigen Malignomen, die keine onkologische Behandlung mehr erhalten) mit Veoza muss auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.“	
4	Entscheidung über Behandlung	Seite: 1, Abschnitt: 4.4 „Die Entscheidung zur Behandlung dieser Frauen (Frauen mit Krampfanfällen oder sonstigen konvulsiven Erkrankungen in der Anamnese) mit Veoza muss auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren.“	ja
5	Entscheidung über Behandlung bzw. Behandlungsabbruch	Seite: 2, Abschnitt: 4.6 „Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Veoza verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Veoza zu unterbrechen ist.“	ja
6	Überwachung	Seite: 2, Abschnitt: 4.9 „Im Fall einer Überdosierung muss die Person engmaschig überwacht werden und eine unterstützende Behandlung basierend auf Anzeichen und Symptomen muss erwogen werden.“	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Zur Ermittlung aller ärztlicher Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind, wurde die Fachinformation von Fezolinetant (VEOZA™) mit dem Stand vom Dezember 2023 herangezogen (Astellas Pharma Europe B.V., 2023).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Für die Bezeichnung ärztlicher Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Fezolinetant wurde die EBM-Version vom 1. Quartal 2024 herangezogen.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Astellas Pharma Europe B.V. (2023). Fachinformation, VEOZA™ Fezolinetant, Stand: Dezember 2023.