

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Fezolinetant
Schwere vasomotorische Symptome (VMS),
mit der Menopause assoziiert**

Berlin, den 23. Mai 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Fezolinetant (Schwere vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1773,
vasomotorische Symptome bei Menopause

Auftrag: A24-15, Version 1.0, Stand 25.04.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7461/2024-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Fezolinetan_D-1035.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1035:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1055>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien.....	5
Studiendesign.....	6
Berücksichtigte Teilpopulationen	6
Patientencharakteristika.....	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	7
Endpunkte.....	8
Sicherheit.....	9
Diskussion	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
Fazit	10
Literaturverzeichnis	11

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Als „Menopause“ wird die letzte Regelblutung bezeichnet, nach der mindestens zwölf Monate keine weitere Blutung mehr erfolgt. Die „Perimenopause“ ist eine Übergangsphase vor und nach der Menopause, die durch einen fluktuierenden und allmählich abfallenden Östrogenspiegel charakterisiert ist. Die Abnahme der ovariellen Hormonproduktion in der Peri- und Postmenopause kann zu vasomotorischen, urogenitalen und psychischen Symptomen führen. Vasomotorische Symptome (VMS) beinhalten Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche. Laut FDA (Food and Drug Administration) gelten VMS als „moderat“, wenn sie mit Schwitzen verbunden sind, und als „schwer“, wenn sie zu einer Unterbrechung der Tätigkeit führen. Die Ausprägung und der Leidensdruck variieren je nach genetischem Hintergrund, Gesundheitszustand und Lebensstilfaktoren.

Arzneimittel

Fezolinetant ist zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind. Die Thermoregulation im Hypothalamus wird durch das Hormon Östrogen und das Neuropeptid Neurokinin B (NKB) beeinflusst. Fezolinetant hemmt selektiv die Aktivierung des Neurokinin-3(NK3)-Rezeptors durch NKB. Hierdurch soll einem Ungleichgewicht zwischen Östrogen und NKB entgegengewirkt und vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche gelindert werden.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Fezolinetant wird bewertet bei Frauen mit VMS. Die genauen Fragestellungen der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I. 14]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fezolinetant

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

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

Die AkdÄ stimmt der durch den G-BA festgelegten ZVT zu. Die S3-Leitlinie zur Peri- und Postmenopause (1) empfiehlt zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eine Hormonersatztherapie (HRT). Die Hauptkomponente der HRT ist Östrogen. Bei nicht-hysterektomierten Frauen ist eine Kombination mit einem Gestagen erforderlich, um eine Endometriumhyperplasie bzw. ein Endometriumkarzinom zu vermeiden.

Als weitere pharmakologische Intervention ist in Deutschland nur das Phytotherapeutikum *Cimicifuga racemosa* zugelassen. Laut S3-Leitlinie besteht ein möglicher Nutzen. Da die Risiken als gering eingeschätzt werden, spricht die Leitlinie eine „kann“-Empfehlung aus. Ein nachgewiesener Nutzen besteht außerdem für beobachtendes Abwarten bzw. Placebo und die kognitive Verhaltenstherapie.

Eingeschlossene Studien

Das IQWiG und der pharmazeutische Unternehmer (pU) stimmen überein, dass für Fragestellung 1 keine Studiendaten verfügbar sind. Zu Fragestellung 2 legt der pU die Studien DAYLIGHT, SKY-LIGHT 1, SKYLIGHT 2 und SKYLIGHT 4 vor. Die Ergebnisse der Studie

DAYLIGHT wurden bislang nicht publiziert. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.17–I.21, I.32–I.36; Dossier pU, Modul 4A, S. 84–112]

Studiendesign

Die vorgelegten Studien verglichen doppelblind Fezolinetant gegen Placebo. Eine zusätzliche medikamentöse Therapie der VMS durfte nicht erfolgen, auch nicht mit rezeptfreien Arzneimitteln oder pflanzlichen Stoffen. Frauen konnten teilnehmen, wenn sie gesichert in der Postmenopause waren (definiert als Amenorrhoe ≥ 12 Monate oder Amenorrhoe für ≥ 6 Monate mit FSH >40 IU/L [FSH: Follikel-stimulierendes Hormon] oder nach bilateraler Ovariectomie). In die Studie SKYLIGHT 4 konnten Frauen unabhängig von dem Schweregrad der VMS eingeschlossen werden. In den übrigen Studien mussten bei Studienbeginn durchschnittlich ≥ 7 moderate bis schwere VMS pro Tag auftreten.

Im **SKYLIGHT**-Studienprogramm erfolgte die Randomisierung 1:1:1 zu Fezolinetant 30 mg, Fezolinetant 45 mg oder Placebo. Die Schwesternstudien SKYLIGHT 1 und SKYLIGHT 2 untersuchten als co-primäre Endpunkte die Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads der VMS bis Woche 12. Anschließend erfolgte eine Verlängerungsphase bis Woche 52, in der keine Placebokontrolle erfolgte. Die Studie SKYLIGHT 4 prüfte primär die Sicherheit von Fezolinetant über eine Dauer von einem Jahr, insbesondere das Auftreten von Endometriumhyperplasien und -karzinomen. Im SKYLIGHT-Studienprogramm wurde beim Screening eine umfassende gynäkologische Untersuchung durchgeführt, die eine TVU (transvaginaler Ultraschall) sowie eine Endometriumbiopsie umfasste. Außerdem mussten ein unauffälliger PAP-TEST und eine unauffällige Mammographie aus den letzten neun Monaten vorliegen. Frauen mit einem Malignom in der Anamnese waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren erhöhte Leberwerte, eine eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR ≤ 59 ml/min pro 1,73 m²) oder ein unzureichend eingestellter Blut-druck ($\geq 130/80$ mm Hg).

In der Studie **DAYLIGHT** wurde Fezolinetant nur in der Dosierung von 45 mg gegen Placebo verglichen und als primärer Endpunkt die Häufigkeit der VMS untersucht. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte 24 Wochen. Im Unterschied zum SKYLIGHT-Studienprogramm war die Teilnahme auf Frauen beschränkt, für die eine HRT nicht in Frage kam, weil Kontraindikationen bzw. Risikofaktoren vorlagen, eine frühere HRT abgebrochen worden war oder die HRT nach ärztlicher Aufklärung durch die Patientin abgelehnt wurde. Eine Studienteilnahme war nicht möglich, wenn in den letzten fünf Jahren vor Studienbeginn ein Malignom aufgetreten war. Im Vergleich zum SKYLIGHT-Studienprogramm wurden geringere Anforderungen an den Ausschluss gynäkologischer Erkrankungen gestellt, insbesondere wurde beim Screening keine Endometriumbiopsie durchgeführt. In der Studie DAYLIGHT wurde lediglich eine Endometriumhyperplasie mittels TVU ausgeschlossen.

Berücksichtigte Teilpopulationen

Der pU zieht die gesamte Studienpopulation von DAYLIGHT für die Nutzenbewertung heran. Von den SKYLIGHT-Studien werden durch den pU nur diejenigen Teilnehmerinnen berücksichtigt, die erstens Fezolinetant in der zulassungskonformen Dosierung von 45 mg erhielten und zweitens entsprechend den Kriterien der DAY-LIGHT-Studie nicht für eine

HRT in Frage kamen. Bei den SKY-LIGHT-Studien fließen in die Nutzenbewertung die Daten von 82 % bis 89 % der zu Fezolinetant 45 mg oder Placebo randomisierten Teilnehmerinnen ein.

Patientencharakteristika

Die Studienteilnehmerinnen waren durchschnittlich 55 Jahre alt und litten im Median seit vier bis fünf Jahren an VMS. Bei Studienbeginn traten durchschnittlich elf moderate bis schwere VMS pro Tag auf. Nahezu alle Frauen stammten aus Europa oder Nordamerika.

In der Studie DAYLIGHT kam eine HRT für die meisten Frauen aufgrund ihrer persönlichen Entscheidung oder aufgrund von Risikofaktoren nicht in Frage (jeweils 37 %). 15 % der Teilnehmerinnen hatten in der Vergangenheit eine HRT abgebrochen und bei 11 % lag eine Kontraindikation vor. Genaue Angaben zu den jeweils vorliegenden Kontraindikationen fehlen. Außerdem ist unklar, bei wie vielen Frauen mehrere Gründe gegen eine HRT sprachen. Der pU gibt für die SKYLIGHT-Studien nicht an, wie groß der Anteil von Frauen war, für die eine Kontraindikation oder Risikofaktoren vorlagen oder die eine frühere HRT abgebrochen hatten.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die vorliegenden Studien sind aufgrund ihrer **Studiendauer** unzureichend für die Nutzenbewertung geeignet. Die Effektivität von Fezolinetant wurde über zwölf Wochen (SKYLIGHT 1 und 2) bzw. 24 Wochen (DAYLIGHT) geprüft. Wie der pU selbst schreibt, dauern menopausale Beschwerden im Mittel 7,4 Jahre an. Um die langfristige Wirksamkeit zu beurteilen, ist nach Einschätzung der AkdÄ eine Studiendauer von mindestens einem Jahr erforderlich. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.21–I.24, Dossier pU, Modul 4A, S. 112–113]

Nach Einschätzung der AkdÄ lehnen die meisten Frauen mit **Risikofaktoren** eine HRT ab, wenn sie über ihr erhöhtes Risiko für Komplikationen aufgeklärt werden. Eine Hyperlipidämie stellt laut Fachinformation keinen Risikofaktor für die HRT dar (2). Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmerinnen die Hyperlipidämie der einzige Risikofaktor war. Die weitere Operationalisierung der Risikofaktoren durch den pU stimmt mit der Fachinformation überein (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus) (2). Aus Sicht der AkdÄ ist davon auszugehen, dass Frauen mit Risikofaktoren überwiegend dem Anwendungsgebiet von Fragestellung 2 entsprechen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien führten zu einer hohen **Selektion**. Beim Screening wurden mehr als 40 % (Studie DAYLIGHT) bzw. mehr als 60 % (SKYLIGHT-Studienprogramm) der Frauen ausgeschlossen. Beispielsweise liegen keine Daten zu Frauen mit Endometriumhyperplasie vor. Außerdem sind Frauen mit Kontraindikationen für eine HRT deutlich unterrepräsentiert. In der Studie DAYLIGHT lag ihr Anteil bei 11 %, in den SKYLIGHT-Studien vermutlich noch niedriger. Der pU macht keine Angaben dazu, bei wie vielen Teilnehmerinnen ein östrogenabhängiger Tumor in der Vorgeschichte bestand. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien können es allenfalls Einzelfälle sein: Frauen mit Malignomen in der Anamnese waren vom SKYLIGHT-Studienprogramm grundsätzlich ausgeschlossen, in der Studie DAYLIGHT war eine Teilnahme nur dann möglich, wenn die ma-

ligne Erkrankung mindestens fünf Jahre zurück lag. Thrombembolische Erkrankungen waren kein explizites Ausschlusskriterium, allerdings war die Teilnahme bei kardiovaskulären Erkrankungen nicht möglich, wenn diese nach Einschätzung des Studienarztes die Interpretation der Studie beeinträchtigen könnten. Es ist nicht bekannt, wie viele Teilnehmerinnen kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen.

Zusammenfassend stimmt die AkdÄ dem IQWiG darin zu, dass die analysierte Population nicht repräsentativ für das Anwendungsgebiet von Fragestellung 2 ist. Problematisch ist aus Sicht der AkdÄ weniger der Einschluss von Frauen mit Risikofaktoren als vielmehr die hochgradige Selektion der Studienteilnehmerinnen. Insbesondere die Studienergebnisse zur Verträglichkeit von Fezolinetant lassen sich deshalb nicht auf die Zielgruppe in der Versorgung übertragen.

Endpunkte

Der pU legt für die Wirksamkeit bis Woche 12 eine Metaanalyse der Studien SKYLINE 1, SKYLINE 2 und DAYLIGHT vor. Unter Fezolinetant reduzierte sich bis Woche 12 die Häufigkeit moderater bis schwerer VMS auf im Mittel vier Episoden pro Tag (vs. sechs Episoden pro Tag unter Placebo) und die durchschnittliche Schwere der VMS sank von 2,4 auf 1,6 (vs. 2,0 unter Placebo). Unter Fezolinetant hatten Frauen somit bei vergleichbarer Schwere der VMS durchschnittlich zwei Episoden weniger pro Tag als unter Placebo (siehe Tabelle 2). Sowohl Placebo als auch Fezolinetant hatten bereits in Woche 4 weitgehend ihre maximale Wirksamkeit erreicht. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.24–I.25; Dossier pU, Modul 4A, S. 115–342]

In der Studie DAYLIGHT sprachen die Teilnehmerinnen sowohl auf Fezolinetant als auch auf Placebo etwas stärker an als in den SKY-LIGHT-Studien: Die Anzahl moderater bis schwerer VMS sank im Mittel auf drei Episoden pro Tag unter Fezolinetant und auf fünf Episoden pro Tag unter Placebo. Die Schwere der VMS reduzierte sich bis Woche 12 auf 1,5 (Fezolinetant) bzw. 1,9 (Placebo) Die Wirksamkeit von Fezolinetant und Placebo hielt in der Studie DAY-LIGHT bis Woche 24 weitgehend unverändert an.

Tabelle 2: Beeinflussung von VMS durch Fezolinetant bis Woche 12 (Metaanalyse der Studien SKYLINE 1, SKYLINE 2 und DAYLIGHT)

	Fezolinetant 45 mg n = 513	Placebo n = 523
Häufigkeit		
Häufigkeit VMS/Tag (MW) bei Baseline	11	11
Häufigkeit VMS/Tag (MW) in Woche 12	4	6
Veränderung der täglichen Häufigkeit von Baseline zu Woche 12 (MW)	-7	-5
Schwere		
Schwere* der VMS (MW) bei Baseline	2,4	2,4

	Fezolinetant 45 mg n = 513	Placebo n = 523
Schwere* der VMS (MW) in Woche 12	1,6	2,0
Veränderung der Schwere von Baseline zu Woche 12 (MW)	-0,8	-0,5

MW: Mittelwert; VMS: vasomotorische Symptome
* Anzahl moderater VMS x 2 + Anzahl schwerer VMS x 3] / Anzahl aller VMS

Der pU legt nur für die Responderanalysen Konfidenzintervalle (CI) zum Behandlungsunterschied zwischen Fezolinetant und Placebo vor. Unter Fezolinetant traten bis Woche 12 bei 17 % der Teilnehmerinnen keine moderaten bis schweren VMS mehr auf (vs. 7 % unter Placebo, relatives Risiko 2,36; 95 % CI 1,64–3,40). Eine signifikant höhere Responderate unter Fezolinetant bestand auch bei einer Reduktion um 75 % und 50 % (44 % vs. 23 % bzw. 64 % vs. 41 %). Außerdem gaben signifikant mehr Frauen unter Fezolinetant eine Besserung der VMS-Schwere um mindestens 15 % an (42 % vs. 24 %). Die Responderanalysen der Studie DAYLIGHT zeigten bis Woche 24 ähnliche Ergebnisse wie die Metaanalyse zu Woche 12.

Sicherheit

Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (UE) war in den Studien SKYLINE 1, SKYLINE 2, SKYLINE 4 und DAYLIGHT unter Fezolinetant ähnlich hoch wie unter Placebo. Unter Fezolinetant traten jedoch signifikant häufiger Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (4,5 % vs. 2,1 %) sowie psychiatrische Erkrankungen (4,4 % vs. 2,9 %) auf, insbesondere Insomnie (3,3 % vs. 1,1 %). In der Studie DAYLIGHT klagten außerdem unter Fezolinetant deutlich mehr Frauen über Fatigue als unter Placebo (5,8 % vs. 0,4 %). COVID-19 Infektionen waren seltener unter Fezolinetant (1,3 % vs. 2,7 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten numerisch häufiger unter Fezolinetant als unter Placebo auf (Metaanalyse bis Woche 12: 1,7 % vs. 0,8 %). Diese Häufung bestand auch über die Dauer von einem Jahr in der Studie SKYLINE 4 (4,2 % vs. 2,1 %). Der pU gibt im Modul 4A nicht die Gesamtzahl von Neoplasien an, sondern lediglich die Neoplasien, die zu einem Studienabbruch führten (bis Woche 24, Fezolinetant vs. Placebo: Neoplasien 4 vs. 1, Malignome 4 vs. 0). Außerdem wird die Häufigkeit von Endometriumhyperplasien und -karzinomen dargestellt. Es traten nur wenige Fälle auf (Fezolinetant vs. Placebo: 3 vs. 3 bis Woche 24, 4 vs. 2 bis Woche 52).

Diskussion

Die vorliegenden Studien zeigten eine signifikant stärkere Reduktion von VMS als Placebo. Der Behandlungsunterschied von zwei VMS pro Tag ist jedoch deutlich kleiner als der Placeboeffekt und erscheint klinisch geringfügig. Konsistent hierzu wurde die Lebensqualität durch Fezolinetant ähnlich stark gebessert wie unter Placebo: Die Menopausen-spezifische Lebensqualität, operationalisiert mittels MENQOL, unterschied sich nach zwölf Wochen nur minimal zwischen Fezolinetant und Placebo (2,9 Punkte vs. 3,2 Punkte, Ausgangswert 4,2 Punkte, Punktebereich 1–8). Nach Einschätzung des IQWiG sind die Auswertungen des

PROMIS Sleep Disturbance nicht verwertbar. Die Häufung von Schlafstörungen und Fatigue unter Fezolinetant sprechen gegen eine verbesserte Schlafqualität.

Auf der Schadensseite sind nach Einschätzung der AkdÄ insbesondere die beobachteten Leberwerterhöhungen und Neoplasien relevant. Leberwerterhöhungen traten unter Fezolinetant numerisch gehäuft auf (bis Woche 24: 2,9 % vs. 2,2 %, bis Woche 52: 4,8 % vs. 3,7 %). Laut FDA lag bei vier von 2800 Studienteilnehmerinnen wahrscheinlich ein arzneimittelin-dizierter Leberschaden (DILI) vor, in drei bis vier weiteren Fällen erschien der Zusammen-hang zwischen Transaminasenerhöhungen > 5 ULN und Fezolinetant möglich (3). In den USA müssen deshalb im ersten Behandlungsjahr alle drei Monate die Leberwerte überprüft werden. In Deutschland wird eine Überwachung nur bei vorbestehenden Lebererkrankun-gen empfohlen (4). Aus Sicht der AkdÄ ist aktuell unklar, wie sich eine mehrjährige Therapie mit Fezolinetant auf die Leberfunktion aus-wirkt.

Unter Einbezug aller Neoplasien zeigte eine Metaanalyse der Studien SKYLIGHT 1, 2 und 4 ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für Neoplasien unter Fezolinetant (Placebo 0,21 %, Fe-zolinetant 30 mg 0,64 %, Fezolinetant 45 mg 1,46 %), das in der höheren Dosierung von 45 mg Signifikanz erreichte (Odds Ratio 4,25; 95 % CI 1,67–10,80; p = 0,002). Die Hälfte der aufgetretenen Neoplasien betraf die Haut oder Schleimhaut. (5). FDA (3) und EMA (6) sehen in dieser Häufung aufgrund der kurzen Exposition, der Vielfalt der Neoplasien und einem fehlenden Signal in nicht klinischen Studien am ehesten einen Zufallsbefund. Nach Einschät-zung der AkdÄ sind die vorliegenden Studiendaten zu kurz, um seltene und spät auftretende Risiken zu beurteilen. Zudem ist das Malignomrisiko von Fezolinetant bei einer weniger se-lektierten Patientengruppe unklar. Insbesondere fehlen Studiendaten zu Frauen mit östro-genabhängigen Tumoren in der Anamnese oder mit vorbestehender Endometriumhyper-plasie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Nach Einschätzung des IQWiG ist ein Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Die AkdÄ sieht in Fezolinetant grundsätz-lich das Potential für eine neue Therapieoption bei Frauen, für die eine HRT aus medizini-schen oder persönlichen Gründen nicht infrage kommt. Nach Einschätzung der AkdÄ ist je-doch aktuell nicht ausreichend belegt, dass Fezolinetant für diese Frauen ein besseres Nut-zen-Risiko-Verhältnis aufweist als beobachtendes Abwarten. Um die langfristige Wirksam-keit zu beurteilen, ist eine Studiendauer von mindestens einem Jahr erforderlich. Bei einem lediglich geringfügigen Behandlungsvorteil gegenüber Placebo haben auch seltene Risiken eine hohe Bedeutung. Das Risiko für schwere Leberschäden und Neoplasien lässt sich aktu-ell nicht sicher abschätzen, da keine ausreichend langen Studien vorliegen und wichtige Teilgruppen ausgeschlossen wurden. Aus Sicht der AkdÄ sind deshalb Studiendaten über mindestens ein Jahr von weniger selektierten Patientinnen zu fordern, insbesondere auch Studiendaten zu Frauen mit Kontraindikationen gegenüber einer HRT.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Fezoli-netant bei beiden Fragestellungen **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinienprogramm: S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen; Langfassung (inkl. Addendum September 2020); Version 1.1; AWMF-Registernummer: 015-062; Januar 2020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-062l_S3_HT_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2021-01.pdf.
2. Viartis Healthcare GmbH. Fachinformation „Dermestril® 25 µg/24 Stunden, Dermestril® 50 µg/24 Stunden, transdermales Pflaster“; September 2023.
3. Food and drug administration, Center for Drug Evaluation and Research. Summary review (Veoza – Fezolinetant); Application number 216578Orig1s000; 12.5.2023. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216578Orig1s000SumR.pdf.
4. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation „Veoza™ 45 mg Filmtabletten“. Stand: Februar; 2024.
5. Douxfils J, Beaudart C, Dogné J-M. Risk of neoplasm with the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant. *Lancet* 2023; 402(10413):1623–5. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01634-3.
6. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Veoza® (Fezolinetant) – Assessment Report; 20.12.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veoza-epar-public-assessment-report_en.pdf.