

Elinzanetant (vasomotorische Symptome bei Menopause)

Addendum zum Projekt A26-34
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. A larger, solid dark blue rectangle is overlaid on the bar, containing the text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' in white.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-101

Version: 1.1

Stand: 22.09.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2338

DOI: 10.60584/A26-101_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Elinzanetant (vasomotorische Symptome bei Menopause) – Addendum zum Projekt A26-34

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.08.2026

Interne Projektnummer

A26-101

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-101_V1.1

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elinzanetant (vasomotorische Symptome bei Menopause); Addendum zum Projekt A26-34 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-101_V1.1.

Schlagwörter

Elinzanetant, Menopause, Nutzenbewertung, NCT03596762, NCT05042362, NCT05099159, NCT05030584, NCT06112756

Keywords

Elinzanetant, Menopause, Benefit Assessment, NCT03596762, NCT05042362, NCT05099159, NCT05030584, NCT06112756

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christof Dücker
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Gundolf Schneider
- Leonie Schürmeyer
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1.1 Eingeschlossene Studien	2
2.1.2 Studiencharakteristika.....	2
2.1.2.1 Vom pU vorgelegte Teilpopulationen zur Studie OASIS-3.....	3
2.1.2.2 Eignung der Teilpopulationen für die Nutzenbewertung.....	4
2.1.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.1.3.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	9
2.1.3.2 Verzerrungspotenzial.....	12
2.1.3.3 Ergebnisse	13
2.1.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	17
2.1.3.5 Die Datenlage erlaubt keine Ableitungen von Aussagen zum Zusatznutzen	17
2.2 Zusammenfassung.....	18
3 Literatur	19
Anhang A Patientencharakteristika in der mITT-Population	21
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. beobachtendes Abwarten	2
Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für das Nichtinfragekommen einer HRT– RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT und mITT2)	5
Tabelle 3: Übersicht der Gründe für das Nichtinfragekommen einer HRT– RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT und mITT2)	6
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo	8
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo.....	10
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo	13
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT und mITT $\geq$ 35 VMS/Woche)	14
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT und mITT $\geq$ 35 VMS/Woche)	15
Tabelle 9: Elinzanetant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT).....	21
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo.....	22
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo.....	23
Tabelle 13: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo.....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRF	Prüfbogen (Case Report Form)
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MENQOL	Menopause-Specific Quality of Life
mITT	modifizierte Intention-to-treat-Population
PROMIS SD	Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF 8b	Short Form 8b
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.08.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-34 (Elinzanetant – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der Studie OASIS-3 [2-5] mit der vom pU angepassten Studienpopulation unter Berücksichtigung der im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgeforderten und vom pU vorgelegten Daten. Für die Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier [6] und im Stellungnahmeverfahren [7,8] vorgelegten Daten berücksichtigt.

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

1.1 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 22.09.2026 ersetzt die Version 1.0 des Addendums vom 11.09.2026. Es wurde folgende Änderung in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 vorgenommen:

- In Tabelle 10 der Version 1.0 des Addendums waren die Angaben in der Zeile zur Anzahl der täglichen moderaten bis schweren Hitzewallungen zu Baseline fälschlicherweise als wöchentliche Anzahl bezeichnet. Die Bezeichnung wurden in Tabelle 10 der vorliegenden Version 1.1 des Addendums korrigiert.

Diese Änderung hat keinen Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Elinzanetant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind, liegen für Fragestellung 1 (Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt und die sich für eine Hormonersatztherapie entschieden haben) weiterhin keine Daten vor. Für Fragestellung 2 (Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt oder die sich gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben) liegt die Studie OASIS-3 vor. Eine detaillierte Beschreibung der Studie OASIS-3 findet sich in der Dossierbewertung A26-34 [1]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU die in der Dossierbewertung A26-34 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Nichteignung einer Hormonersatztherapie für Teile der Gesamtpopulation der Studie OASIS-3 adressiert und modifizierte Teilpopulationen vorgelegt. Das vorliegende Addendum umfasst die Bewertung der Studie OASIS-3 und der vom pU angepassten Studienpopulationen.

2.1.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation ^c (ja / nein [Zitat])
OASIS-3	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

2.1.2 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie OASIS-3 findet sich in der Dossierbewertung A26-34 [1].

2.1.2.1 Vom pU vorgelegte Teilpopulationen zur Studie OASIS-3

Wie in der Dossierbewertung A26-34, beschrieben, ist hinsichtlich der Gesamtpopulation der Studie OASIS-3 anzunehmen, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen in den Auswertungen enthalten ist, der nicht der Population von Fragestellung 2 entspricht.

Mit der Stellungnahme hat der pU, eine modifizierte Intention-to-treat(mITT)-Population der Studie OASIS-3 vorgelegt, im Folgenden als mITT-Population bezeichnet. Die mITT-Population schließt aus der Gesamtpopulation nunmehr nur noch die Patientinnen ein, bei denen mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt war:

- 1) Patientinnen mit Kontraindikationen gegenüber einer Hormonersatztherapie
- 2) Patientinnen, die zu Screening oder zu einem früheren Zeitpunkt eine Hormonersatztherapie erhielten und bereits in der Vergangenheit abgesetzt hatten (ohne Patientinnen, die die Hormonersatztherapie abgebrochen haben, um an der Studie teilzunehmen)
- 3) Patientinnen, die noch nie eine Hormonersatztherapie erhalten haben und gemeinsam mit der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt die Entscheidung gegen eine Hormonersatztherapie getroffen haben
- 4) Patientinnen, die nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und ärztlicher Beratung eine Hormonersatztherapie bei vasomotorischen Beschwerden aktuell nicht in Betracht ziehen
- 5) Patientinnen, bei denen die behandelnde Ärztin / der behandelnde Arzt nach körperlicher Untersuchung, Anamnese und Beratung die Hormonersatztherapie nicht als geeignet einschätzt

Für diese Teilpopulation wurden gemäß Angaben des pU Patientinnen ausgeschlossen, die die Hormonersatztherapie abgebrochen haben, um an der Studie teilzunehmen (siehe Kriterium 2). Des Weiteren wurden gemäß pU Patientinnen ausgeschlossen, die nie eine Hormonersatztherapie erhalten haben und ihre Symptome bis zur Studienteilnahme als tolerabel empfunden haben, jedoch dann Hilfe gesucht haben oder aus anderen Gründen Unterstützung benötigten (Kriterium 6 in der Dossierbewertung). Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pU zusätzlich eine weitere Teilpopulation vorgelegt, im Folgenden als mITT2-Population bezeichnet, deren Patientinnen unter den oben genannten Kriterien die Kriterien 1, 2 oder 5 erfüllen mussten.

Der pU nimmt keine weitere Einschränkung der mITT- und mITT2-Population vor, um die zusätzliche Unsicherheit hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome zu Baseline zu adressieren. Analysen zur Teilpopulation der Patientinnen mit einer Mindestanzahl von 5 moderaten bis schweren vasomotorischen

Symptomen pro Tag liegen in Form von Subgruppenanalysen für Patientinnen mit mindestens 35 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen pro Woche vor.

2.1.2.2 Eignung der Teilpopulationen für die Nutzenbewertung

Die mITT-Teilpopulation mit ≥ 35 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen pro Woche bildet die Population der Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen assoziiert mit der Menopause, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben, mit hinreichender Sicherheit ab. Dies wird nachfolgend begründet. Verbleibende Unsicherheiten werden nicht durch den Ausschluss weiterer Patientinnen zur Bildung der mITT2-Population behoben.

Häufigkeit moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome

In der Dossierbewertung A26-34 wurde beschrieben, dass für die Gesamtpopulation der Studie OASIS-3 nicht angenommen werden kann, dass der Schweregrad der Erkrankung gemäß Zulassung von Elinzanetant abgebildet ist. Anders als in den zulassungsbegründenden Studien ist keine Mindestanzahl an moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen als Einschlusskriterium vorgesehen und der Median an moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen lag mit etwa 5 pro Tag deutlich unter dem der zulassungsbegründenden Studien OASIS-1 und OASIS-2, bei denen der Wert im Median bei etwa 11 bis 12 lag. Die European Medicines Agency (EMA) sieht eine Behandlungsindikation ab einer Mindestanzahl von 5 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen pro Tag [10]. Dieses Kriterium ist in der als Subgruppe vorgelegten Population mit ≥ 35 vasomotorischen Symptomen pro Woche erfüllt. Diese Subgruppe wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie

Der pU bildet die Teilpopulationen mITT und mITT2 anhand der oben aufgeführten Kriterien. Diese Kriterien lassen sich nur teilweise direkt auf Fragen im Prüfbogen (CRF) der Studie zurückführen. Bei Erfüllung von mindestens einem Kriterium werden die Patientinnen in die entsprechende Teilpopulation aufgenommen. Mit der Nachreichung legt der pU Daten vor, wie viele Patientinnen dabei welches Kriterium zur Aufnahme in die entsprechende Teilpopulation erfüllen, siehe Tabelle 2. Zudem legt der pU vor, wie viele Patientinnen den jeweiligen Antworten auf die Fragen zur Hormonersatztherapie im CRF, zuzuordnen sind, siehe Tabelle 3.

Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für das Nichtinfragekommen einer HRT– RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT und mITT2)

Population Kriterium ^a Gründe	mITT		mITT2	
	Elinzanetant	Placebo	Elinzanetant	Placebo
	N = 215	N = 220	N = 138	N = 152
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kriterien des pU				
Kriterium 1: Kontraindikationen gegenüber einer HRT	24 (11,2)	23 (10,5)	24 (17,4)	23 (15,1)
Kriterium 2 (modifiziert): in der Vergangenheit eine HRT zur Behandlung VMS erhalten, jedoch bereits vor Kenntnisnahme der Studie abgesetzt	82 (38,1)	84 (38,2)	82 (59,4)	84 (55,3)
Kriterium 3: nie eine HRT erhalten und gemeinsam mit der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und ärztlicher Beratung die Entscheidung gegen eine HRT getroffen	29 (13,5)	34 (15,5)	17 (12,3)	24 (15,8)
Kriterium 4: nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und ärztlicher Beratung eine HRT aktuell nicht in Betracht gezogen	167 (77,7)	163 (74,1)	97 (70,3)	102 (67,1)
Kriterium 5: die behandelnde Ärztin / der behandelnde Arzt nach körperlicher Untersuchung, Anamnese und Beratung die HRT nicht als geeignet eingeschätzt	68 (31,6)	75 (34,1)	68 (49,3)	75 (49,3)
a. Es war möglich eine Mehrfachauswahl der Kriterien zu treffen, weshalb die Gesamtanzahl an ausgewählten Kriterien die jeweilige Personenanzahl übersteigen kann.				
HRT: Hormonersatztherapie; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VMS: vasomotorische Symptom				

Tabelle 3: Übersicht der Gründe für das Nichtinfragekommen einer HRT– RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT und mITT2)

Population Kriterium ^a Gründe	mITT		mITT2	
	Elinzanetant	Placebo	Elinzanetant	Placebo
	N = 215 n (%)	N = 220 n (%)	N = 138 n (%)	N = 152 n (%)
Angaben gemäß CRF				
nie eine HRT zur Behandlung VMS erhalten	132 (61,4)	133 (60,5)	56 (40,6)	68 (44,7)
Vorliegen von Kontraindikationen gemäß Fachinformation	7 (3,3)	8 (3,6)	7 (5,1)	8 (5,3)
allgemeine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit	64 (29,8)	54 (24,5)	23 (16,7)	20 (13,2)
relevante Familienanamnese und/oder persönliche Risikofaktoren	13 (6,0)	12 (5,5)	11 (8,0)	11 (7,2)
Symptome ohne Behandlung tolerierbar	22 (10,2)	28 (12,7)	10 (7,2)	16 (10,5)
keine Kenntnis dieser Behandlungsoption	15 (7,0)	18 (8,2)	5 (3,6)	8 (5,3)
andere	17 (7,9)	19 (8,6)	6 (4,3)	10 (6,6)
in der Vergangenheit eine HRT zur Behandlung VMS erhalten, jedoch bereits vor Kenntnisnahme der Studie abgesetzt	82 (38,1)	84 (38,2)	82 (59,4)	84 (55,3)
neu aufgetretene Kontraindikationen gemäß Fachinformation	2 (0,9)	1 (0,5)	2 (1,4)	1 (0,7)
Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit	10 (4,7)	15 (6,8)	10 (7,2)	15 (9,9)
aufgetretene Nebenwirkungen	19 (8,8)	15 (6,8)	19 (13,8)	15 (9,9)
keine relevante Verbesserung der Symptome	25 (11,6)	28 (12,7)	25 (18,1)	28 (18,4)
Kosten für die Einlösung des Rezepts	3 (1,4)	4 (1,8)	3 (2,2)	4 (2,6)
Kenntnisnahme von anderen Behandlungsmöglichkeiten	2 (0,9)	5 (2,3)	2 (1,4)	5 (3,3)
anderer Grund für die Überlegung, die Hormontherapie abzusetzen	26 (12,1)	28 (12,7)	26 (18,8)	28 (18,4)
erhält derzeit eine HRT zur Behandlung VMS, erwägt jedoch, diese abzusetzen, um an der Studie teilnehmen zu können	1 (0,5)	3 (1,4)	0 (0)	0 (0)
keine relevante Verbesserung der Symptome	0 (0)	1 (0,5)	–	–
Kenntnisnahme von anderen Behandlungsmöglichkeiten	0 (0)	2 (0,9)	–	–
anderer Grund für die Überlegung, die HRT abzusetzen	1 (0,5)	0 (0)	–	–
a. Es war möglich eine Mehrfachauswahl der Kriterien zu treffen, weshalb die Gesamtanzahl an ausgewählten Kriterien die jeweilige Personenanzahl übersteigen kann.				
CRF: Case Report Form; HRT: Hormonersatztherapie; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VMS: vasomotorische Symptome				

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht stellen die Antworten der Patientinnen der mITT- und mITT2-Population auf die Fragen im CRF teilweise nicht sicher, dass für die Patientinnen eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt oder sie sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben. Beispielsweise gaben trotz der oben beschriebenen Anpassungen durch den pU etwa 10 % der Patientinnen der mITT und der mITT2 als Grund dafür, dass sie bislang keine Hormonersatztherapie erhielten, tolerierbare Symptome an. Vereinzelt wurden die Kosten für die Einlösung des Rezepts als Grund für das Absetzen der Hormonersatztherapie genannt. Es ist unklar, inwiefern die unter dem Begriff andere zusammengefassten Gründe sowie die relevante Familienanamnese und /oder persönliche Risikofaktoren, geeignet sind, eine Population im Sinne von Fragestellung 2 abzubilden. Insgesamt lässt sich für beide Populationen nicht ausschließen, dass auch in gewissem Umfang Patientinnen enthalten sind, die sich ohne die Kenntnis der Studie für eine Hormontherapie entschieden hätten und damit der Fragestellung 1 zuzuordnen wären. Allerdings wird bei dem überwiegenden Teil der Patientinnen von einer adäquaten Zuordnung ausgegangen. Insgesamt wird diese Unschärfe auch in der mITT2 nicht trennschärfer gelöst, sodass sich auf Basis dieser Population keine höhere Aussagesicherheit ergeben würde. Gleichzeitig ist die mITT2-Population (138 Patientinnen im Interventionsarm und 152 Patientinnen im Placeboarm) deutlich kleiner als die mITT-Population (215 Patientinnen im Interventionsarm und 220 Patientinnen im Placeboarm). In dieser spezifischen Konstellation wird daher die insgesamt größere mITT herangezogen.

Der pU legt sowohl für die mITT-Population als auch für die mITT2-Population mit den Subgruppenanalysen Daten zu Patientinnen mit mindestens 5 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen pro Tag vor. Für die relevante Subgruppe liegen jedoch weder für die mITT-Population noch für die mITT2-Population die Gründe für das Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie vor. Daher ist unklar, welcher Anteil der Patientinnen der mITT-Populationen und mITT2-Population mit ≥ 35 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen hinsichtlich der Eignung für eine Hormonersatztherapie der Population der Fragestellung 2 entspricht. Es kann jedoch angenommen werden, dass beispielsweise der Grund tolerierbare Symptome in der relevanten Subgruppe weniger oft genannt wurde. Durch die verbleibenden Unsicherheiten bezüglich des Anteils an Patientinnen, die nicht der Population der Fragestellung 2 entsprechen, ist die Aussagesicherheit jedoch für alle Ergebnisse reduziert. Da die Unsicherheiten in der deutlich kleineren mITT2-Population nicht geringer sind als in der mITT-Population wird die mITT-Teilpopulation mit ≥ 35 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen pro Woche herangezogen (123 Patientinnen im Interventionsarm und 130 Patientinnen im Placeboarm). Die übergeordnete mITT-Population wird ergänzend dargestellt.

Für die Patientinnen der mITT-Teilpopulation mit ≥ 35 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen pro Woche liegen keine Daten zu den Patientencharakteristika

vor, eine ergänzende Darstellung der Charakteristika der Patientinnen der mITT-Population findet sich in Tabelle 10 in Anhang A.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
OASIS-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Berücksichtigung weiterer Aspekte zur Aussagesicherheit

Für die mITT-Teilpopulation mit ≥ 35 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen pro Woche liegen die Gründe für das Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie nicht vor. Auf Grundlage der Daten zur mITT-Population ist allerdings davon auszugehen, dass in den Auswertungen Daten von Patientinnen eingehen, für die eine Hormonersatztherapie infrage gekommen wären. Daher können für die Ergebnisse zu allen dargestellten Endpunkten der Studie OASIS-3 maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten die folgenden patientenrelevanten Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Reduktion moderater und schwerer vasomotorischer Symptome
 - Schlafstörungen, erhoben mittels Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance (PROMIS SD) Short Form 8b (SF 8b)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (standardisierte MedDRA-Abfragen [SMQs] / unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse [UESI], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität ^a	Moderate / schwere VMS	Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MENQOL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQs / UESi, UEs) ^b	Weitere spezifische UEs
OASIS-3	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	nein ^d	nein ^c
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs (SMQ, UEs), durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ, schwere UEs), leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, UEs), und leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (SMQ, UEs) sowie leberbedingte bestätigte Ereignisse von besonderem Interesse (UESi). c. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden (siehe nachfolgenden Abschnitt) d. Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; in der Gesamtpopulation traten 7 (2,2 %) Ereignisse im Interventionsarm und 12 (3,8 %) Ereignisse im Placeboarm auf. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; PROMIS SD: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF 8B: Short Form 8b; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESi: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VMS: vasomotorische Symptome								

Endpunkte zur Morbidität

Vasomotorische Symptome

In der Studie OASIS-3 erfassten die Patientinnen mithilfe eines elektronischen Tagesbuchs 2-mal täglich die Anzahl der Hitzewallungen sowie deren Schweregrad auf einer Skala von 1 bis 3 (mild, moderat oder schwer) und die Anzahl nächtlicher Aufwachphasen. Die Schwere der Hitzewallungen wurde dabei von den Patientinnen wie folgt eingeschätzt:

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

Eine nächtliche Hitzewallung, durch die die Patientinnen aus dem Schlaf erwachen, sollte als schwer eingestuft werden. Nach dem Erwachen sollten weitere Hitzewallungen entsprechend ihrem Schweregrad dokumentiert werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist die mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer vasomotorischer Symptome. Zudem hat der pU in Modul 4 A unter anderem post hoc definierte Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit moderater und schwerer vasomotorischer Symptome um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ vorgelegt. Hierzu gibt er in Modul 4 A für die OASIS-3 sowohl das relative Risiko zu Woche 50 als auch das Hazard Ratio aus Ereigniszeitanalysen an. In der mündlichen Anhörung wurde die Relevanz einer Auswertung zur Reduktion um 100 %, also einer Symptommfreiheit, diskutiert [11]. Im Verfahren zu Fezolinetant wurde das relative Risiko zum Studienende für eine Reduktion um 100 % für die Bewertung herangezogen [12]. Diese Auswertung stellt sicher, dass die Reduktion für die Patientin relevant ist, während bei anderen Operationalisierungen die Unsicherheit besteht, ob verbleibende Symptome weiterhin eine starke Beeinträchtigung bewirken. Im Nachgang zur Anhörung hat der pU Ereigniszeitanalysen zur Reduktion moderater und schwerer vasomotorischer Symptome um 100 % vorgelegt. Responderanalysen zum Studienende legt er hingegen nicht vor. Der pU macht keine Angaben wie die Ereigniszeitanalyse konkret operationalisiert ist. Basierend auf dem Abgleich der Responderanalysen aus Modul 4 A mit den Ereigniszeitanalysen aus Modul 4 A, ist jedoch davon auszugehen, dass die Ereigniszeitanalysen lediglich die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines Ereignisses betrachten [9]. Patientinnen, die sich daraufhin wieder verschlechtern, gehen weiterhin als Responder in die Analyse ein. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist jedoch die Betrachtung eines anhaltenden Effekts relevant. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht sinnvoll interpretierbar. Aus den vorgelegten Daten geht auch nicht hervor wie viele Patientinnen das Responsekriterium zum Studienende erfüllten. Ergebnisse zur mittleren Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer vasomotorischer Symptome können hingegen betrachtet werden und entsprechen zudem der ursprünglich präspezifizierten Analyse. Der pU legt jedoch für die Analysen der stetigen Daten keine Subgruppenanalysen vor, sodass keine Daten für die relevante Teilpopulation der Patientinnen der mITT-Population mit ≥ 35 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen vorliegen. Die Analysen der stetigen Daten werden daher lediglich ergänzend für die mITT-Population dargestellt.

Schlafstörungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Schlafstörungen wurden in der Studie mit dem PROMIS SD SF 8b erhoben. PROMIS ist ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht. In der Studie OASIS-3 wurde die Kurzform des Fragebogens PROMIS SD SF 8b zur patientenberichteten Erhebung von Schlafstörungen eingesetzt. Die gesundheitsbezogene

Lebensqualität wurde durch den MENQOL-Fragebogen erfasst. Die in der Studie OASIS-3 eingesetzte Version des Fragebogens umfasst insgesamt 29 Items verteilt auf die 4 Domänen vasomotorisch, physisch, psychosozial und sexuell. Die Items erfassen dabei das Auftreten von Wechseljahresbeschwerden und deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vergangenen Woche. Wie zuvor für den Endpunkt vasomotorische Symptome beschrieben, sind die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zu den Endpunkten Schlafstörungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet. Responderanalysen zum Studienende legt der pU nicht vor. Für die Analysen der stetigen Daten liegen keine Subgruppenergebnisse vor, sodass keine Daten für die relevante Teilpopulation der Patientinnen der mITT-Population mit ≥ 35 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen für die betroffenen Endpunkte vorliegen. Die Auswertungen der stetigen Daten werden ergänzend für die mITT-Population dargestellt.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

In der Studie OASIS-3 wurden gemäß Studienprotokoll Progression, Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung nicht als UEs erfasst, es sei denn, diese waren schwerwiegender als es für den Zustand der Studienteilnehmerinnen zu erwarten gewesen wäre. Es waren keine Kriterien für diese Einschätzung definiert (z. B. eine PT-Liste zur Einteilung von erkrankungsbezogenen Ereignissen). Es ist somit unklar welche Ereignisse in der Studie OASIS-3 als Nebenwirkungen erfasst wurden und welche nicht. Bereits die Erfassung von UEs ist damit potenziell unvollständig. Daraus ergibt sich grundsätzlich eine reduzierte Aussagesicherheit für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet mit belastenden, aber vornehmlich nicht schwerwiegenden Symptomen wird jedoch davon ausgegangen, dass in den Endpunkten SUEs und Abbrüche wegen UEs keine Untererfassung in relevantem Maße stattfand.

Es liegen zudem keine Angaben zu den aufgetretenen UEs nach SOC und PT für die relevante Teilpopulation vor. Die Ergebnisse für die mITT-Population sind in Anhang B dargestellt. Aus den Ergebnissen für die mITT-Population wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert. Allerdings lässt sich für Ereignisse, für die sich keine eindeutige Trennung zwischen UE und Symptom ergibt, wie beispielsweise Kopfschmerzen oder Fatigue, nicht ausschließen, dass diese potenziell unvollständig erfasst wurden (siehe Tabelle 11 in Anhang B).

2.1.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial für die Studie OASIS-3 auf Endpunktebene.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität ^a	Moderate / schwere VMS	Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MENQOL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQs / UESi, UEs) ^b	Weitere spezifische UEs
OASIS-3	N	N	– ^c	– ^c	– ^c	N	N	– ^d	– ^e
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs (SMQ, UEs), durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ, schwere UEs), leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, UEs), und leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (SMQ, UEs) sowie leberbedingte bestätigte Ereignisse von besonderem Interesse (UESi). c. Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; für die mITT-Population wird das Verzerrungspotenzial wegen im Studienverlauf sinkendem Rücklauf von Fragebögen als hoch eingestuft. d. Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; in der Gesamtpopulation traten 7 (2,2 %) Ereignisse im Interventionsarm und 12 (3,8 %) Ereignisse im Placeboarm auf. e. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; PROMIS SD: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF 8B: Short Form 8b; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESi: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VMS: vasomotorische Symptome									

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils von Patientinnen mit Gründen für das Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie, die nicht im Sinne der Fragestellung sind, können für die Ergebnisse zu allen dargestellten Endpunkten der Studie OASIS-3 jedoch maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.3.3 Ergebnisse

Tabelle 7 und Tabelle 8 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Elinzanetant mit Placebo bei Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen assoziiert mit der

Menopause, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben, zusammen.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT und mITT $\geq$ 35 VMS/Woche)

Studie	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Placebo
Endpunktkategorie					
Endpunkt Population	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
OASIS-3					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^a					
mITT ≥ 35 VMS/Woche	123	0 (0)	130	0 (0)	–
mITT, ergänzende Darstellung	215	0 (0)	220	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
mITT ≥ 35 VMS/Woche	123	95 (77)	130	80 (62)	–
mITT, ergänzende Darstellung	215	153 (71)	220	134 (61)	–
SUEs					
mITT ≥ 35 VMS/Woche	123	6 (5)	130	4 (3)	1,59 (0,46; 5,48); 0,467
mITT, ergänzende Darstellung	215	8 (4)	220	4 (2)	2,05 (0,63; 6,70); 0,236
Abbruch wegen UEs					
mITT ≥ 35 VMS/Woche	123	16 (13)	130	5 (4)	3,38 (1,28; 8,95); 0,014
mITT, ergänzende Darstellung	215	30 (14)	220	10 (5)	3,07 (1,54; 6,12); 0,002
leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQs / UESI, UEs) ^b					
mITT ≥ 35 VMS/Woche				k. A. ^c	
mITT, ergänzende Darstellung				k. A.	
a. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.					
b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs (SMQ, UEs), durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ, schwere UEs), leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQ, UEs), und leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (SMQ, UEs) sowie leberbedingte bestätigte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI).					
c. Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; in der Gesamtpopulation traten 7 (2,2 %) Ereignisse im Interventionsarm und 12 (3,8 %) Ereignisse im Placeboarm auf.					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VMS: vasomotorische Symptome					

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT und mITT $\geq$ 35 VMS/Woche) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Population	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Placebo Effekt [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	
OASIS-3							
Morbidität							
tägliche Anzahl mode- rater / schwerer VMS							
mITT ≥ 35 VMS/Woche							
k. A.							
mITT, ergänzende Darstellung							
215	7,06 (8,13)	-6,09 (0,48)	220	7,12 (5,51)	-3,69 (0,47)	-2,40 [-3.72; -1,08]; <0,001	
Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b) ^c							
mITT ≥ 35 VMS/Woche							
k. A.							
mITT, ergänzende Darstellung							
188	56,76 (6,88)	-10,05 (0,95)	193	58,65 (6,85)	-6,35 (0,93)	-3,71 [-6,33; -1,09]; 0,006 SMD: -0,29 [-0,49; -0,08]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MENQOL							
vasomotorisch ^d							
mITT ≥ 35 VMS/Woche							
k. A.							
mITT, ergänzende Darstellung							
185	5,80 (1,67)	-2,59 (0,23)	190	6,08 (1,68)	-1,79 (0,23)	-0,81 [-1,45; -0,16]; 0,015 SMD: -0.26 [-0,47; -0,05]	
psychosozial ^d							
mITT ≥ 35 VMS/Woche							
k. A.							
mITT, ergänzende Darstellung							
185	3,03 (1,70)	-0,81 (0,17)	190	3,49 (1,93)	-0,69 (0,17)	-0,12 [-0,59; 0,36]; 0,632	
physisch ^d							
mITT ≥ 35 VMS/Woche							
k. A.							
mITT, ergänzende Darstellung							
185	3,67 (1,33)	-0,76 (0,16)	190	4,00 (1,56)	-0,66 (0,15)	-0,10 [-0,54; 0,34]; 0,654	
sexuell ^d							
mITT ≥ 35 VMS/Woche							
k. A.							
mITT, ergänzende Darstellung							
185	3,74 (2,12)	-0,75 (0,22)	188	4,09 (2,33)	-0,76 (0,22)	0,00 [-0,61; 0,62]; 0,988	

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT und mITT ≥ 35 VMS/Woche) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Placebo
Endpunktkategorie	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	Effekt [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt Population							
a. Anzahl der Patientinnen, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn (und zu späteren Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. MMRM-Auswertungen c. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala basierend auf transformierten T-Score-Werten 28,9 bis 76,5). d. Niedrigere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 1 bis 8). KI: Konfidenzintervall; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PROMIS SD: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF 8B: Short Form 8b; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VMS: vasomotorische Symptome							

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elinzanetant gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität

Vasomotorische Symptome (moderat / schwer)

Für den Endpunkt vasomotorische Symptome (moderat / schwer) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elinzanetant gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Schlafstörungen (PROMIS SD SF 8b)

Für den Endpunkt Schlafstörungen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elinzanetant gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst über die die 4 Domänen des MENQOL liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elinzanetant gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elinzanetant gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elinzanetant gegenüber Placebo. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Elinzanetant gegenüber beobachtendem Abwarten.

Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQs / UESI, SUEs)

Für den Endpunkt leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome (SMQs / UESI, SUEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elinzanetant gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

2.1.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Im Anwendungsgebiet sind ausschließlich postmenopausale Frauen vertreten, daher werden keine Subgruppen nach Alter und Geschlecht betrachtet.

Für die Patientinnen der mITT-Teilpopulation mit ≥ 35 vasomotorischen Symptomen pro Woche liegt kein geeignetes Subgruppenmerkmal für die Krankheitsschwere vor. Vielmehr umfasst diese Teilpopulation bereits Patientinnen mit einem ähnlichen Schweregrad der Erkrankung.

2.1.3.5 Die Datenlage erlaubt keine Ableitungen von Aussagen zum Zusatznutzen

In den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor, sodass auf Nutzenseite lediglich Daten zur Gesamtmortalität zur Verfügung stehen. Dies wird im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als hinreichend zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen erachtet. Ein Zusatznutzen von Elinzanetant gegenüber beobachtendem Abwarten ist nicht belegt.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Elinzanetant aus der Dossierbewertung A26-34 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Elinzanetant unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A26-34 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 9: Elinzanetant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen assoziiert mit der Menopause, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben ^b	individualisierte Therapie ^{c, d} unter Auswahl von ▪ Estrogenen und ▪ Estrogen / Gestagen-Kombinationen	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen assoziiert mit der Menopause, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben ^b	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen in der Postmenopause befinden. c. Für die Therapieentscheidung ist zu berücksichtigen, ob die Patientinnen noch einen Uterus haben. Eine alleinige Therapie mit Estrogenen ist nur bei hysterektomierten Frauen indiziert. Für Frauen mit Uterus ist eine Kombinationstherapie mit Estrogen und Gestagen angezeigt. d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elinzanetant (vasomotorische Symptome bei Menopause); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 01.07.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-34>.
2. Bayer. A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 52 weeks in postmenopausal women; study 21810; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
3. Bayer. A Study to Learn More About How Well Elinzanetant Works and How Safe it is for the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) That Are Caused by Hormonal Changes Over 52 Weeks in Women Who Have Been Through the Menopause (OASIS-3) [online]. 2025 [Zugriff: 14.04.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030584>.
4. Bayer Consumer Care. A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 52 weeks in postmenopausal women [online]. [Zugriff: 14.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000059-38.
5. Panay N, Joffe H, Maki PM et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2025; 185(11): 1319-1327. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.4421>.
6. Bayer. Elinzanetant (Lynkuet); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 13.08.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1329/#dossier>.
7. Bayer. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2272: Elinzanetant (Vasomotorische Symptome, mit der Menopause assoziiert); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1329/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
8. Bayer. A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 52 weeks in postmenopausal women; Overall Assessment of efficacy and Safety of elinzanetant In patients with vasomotor Symptoms (OASIS-3); study 21810; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2026.
9. Bayer. Elinzanetant (Lynkuet); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A [online]. 2026 [Zugriff: 20.08.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9796/2026_03_15_Modul4A_Elinzanetant.pdf.

10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women [online]. 2005 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-hormone-replacement-therapy-oestrogen-deficiency-symptoms-postmenopausal-women-revision-1_en.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Elinzanetant (D-1299): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. [Zugriff: 14.08.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1329/2026-08-10_Wortprotokoll_Elinzanetant_D-1299_D-1300.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Fezolinetant (Vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert) [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6755/2024-08-01_AM-RL-XII_Fezolinetant_D-1035_BAnz.pdf.

Anhang A Patientencharakteristika in der mITT-Population

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo (mITT)

Studie Charakteristikum Kategorie	Elinzanetant N = 215	Placebo N = 220
OASIS-3		
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (5)	55 (5)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	71 (33)	76 (35)
Rest der Welt ^a	144 (67)	144 (66)
Raucherstatus, n (%)		
aktiv	43 (20)	37 (17)
ehemalig	51 (24)	50 (23)
niemals	121 (56)	133 (61)
Anzahl täglicher moderater bis schwerer Hitzewallungen zu Baseline, MW (SD)	7,1 (8,1)	7,1 (5,5)
Anzahl wöchentlicher moderater bis schwerer Hitzewallungen zu Baseline, n (%)		
< 35	92 (43)	90 (41)
≥ 35	123 (57)	130 (59)
Zeit seit Beginn der Amenorrhoe [Jahre], MW (SD)	6,4 (5,8)	6,9 (6,6)
Oophorektomie, n (%)	28 (13)	34 (16)
Hysterektomie, n (%)	57 (27)	62 (28)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Die Patientinnen der Gesamtpopulation der Studie kamen hierbei aus Belgien, Bulgarien, Dänemark, Finnland, Polen, Spanien und dem Vereinigten Königreich. k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Elinzanetant N = 215	Placebo N = 220
OASIS-3		
Gesamtrate UEs	153 (71,2)	134 (60,9)
Gastrointestinal disorders	43 (20,0)	43 (19,5)
General disorders and administration site conditions	24 (11,2)	17 (7,7)
Fatigue	16 (7,4)	5 (2,3)
Infections and infestations	71 (33,0)	75 (34,1)
COVID-19	15 (7,0)	25 (11,4)
Influenza	10 (4,7)	7 (3,2)
Nasopharyngitis	9 (4,2)	15 (6,8)
Injury, poisoning and procedural complications	16 (7,4)	11 (5,0)
Investigations	31 (14,4)	20 (9,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	44 (20,5)	31 (14,1)
Nervous system disorders	43 (20,0)	27 (12,3)
Headache	17 (7,9)	17 (7,7)
Psychiatric disorders	29 (13,5)	16 (7,3)
Reproductive system and breast disorders	16 (7,4)	19 (8,6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	25 (11,6)	13 (5,9)
Vascular disorders	20 (9,3)	9 (4,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Progression, Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung wurden nicht als UEs erfasst, es sei denn, diese waren schwerwiegender als es für den Zustand der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers zu erwarten gewesen wäre. b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Elinzanetant N = 215	Placebo N = 220
OASIS-3		
Gesamtrate SUEs^b	8 (3,7)	4 (1,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Progression, Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung wurden nicht als UEs erfasst, es sei denn, diese waren schwerwiegender als es für den Zustand der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers zu erwarten gewesen wäre. b. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 13: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elinzanetant vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Elinzanetant N = 215	Placebo N = 220
OASIS-3		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	30 (14)	10 (4,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,4)	0 (0)
Ermüdung	3 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (1,4)	0 (0)
Ausschlag	2 (0,9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (3,3)	4 (1,8)
Schmerzen Oberbauch	2 (0,9)	0 (0)
Übelkeit	1 (0,5)	2 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (3,3)	1 (0,5)
Kopfschmerzen	3 (1,4)	0 (0)
Schwindelgefühl	2 (0,9)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,4)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (3,3)	1 (0,5)
Depression	2 (0,9)	0 (0)
Depressive Verstimmung	3 (1,4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,4)	1 (0,5)
Untersuchungen	3 (1,4)	2 (0,9)
Gewicht erhöht	2 (0,9)	0 (0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Progression, Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung wurden nicht als UEs erfasst, es sei denn, diese waren schwerwiegender als es für den Zustand der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers zu erwarten gewesen wäre. b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		