

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elinzanetant (Lynkuet[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	18
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: KNDy-Neurone als wichtige Vermittler der HPG-Achse des neuroendokrinen Systems	12
Abbildung 2: Störung der Signalübertragung der KNDy-Neurone während der Wechseljahre	13
Abbildung 3: Das heutige Verständnis der Rolle von KNDy-Neuronen und NKB im Hypothalamus bei der Entstehung von VMS.....	14
Abbildung 4: Aktuelle Hypothesen zum dualen NK1/3-Rezeptor-Antagonismus von Elinzanetant, der auf Signalwege abzielt, die an VMS und Schlafstörungen beteiligt sind	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AET	Adjuvante endokrine Therapie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ER α	Östrogen-Rezeptor alpha
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HPG-Achse	Hypothalamisch-hypophysäre-gonadale Achse
HR	Hormonrezeptor
HT	Hormontherapie
iVMS	Induzierte vasomotorische Symptome
KiSS1-Rezeptor	Kisspeptin-Rezeptor
KNDy	Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin
KOR	K-Opioid-Rezeptor
LH	Luteinisierendes Hormon
NK1	Neurokinin 1
NK3	Neurokinin 3
NK1/3R	Neurokinin-1/3-Rezeptor
NKB	Neurokinin B

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SP	Substanz P
U. S.	United States
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VMS	Vasomotorische Symptome

Gender Disclaimer

Um die Lesbarkeit zu verbessern, wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung von männlicher, weiblicher und diverser Form verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Bayer Vital GmbH setzt sich für eine inklusive Sprache ein und möchte alle Menschen unabhängig von Geschlecht oder Geschlechtsidentität ansprechen.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elinzanetant
Handelsname:	Lynkuet®
ATC-Code:	G02CX07
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19543140	EU/1/25/1991/002	60 mg	30 x 2 Stück
19543157	EU/1/25/1991/003	60 mg	3 x 30 x 2 Stück
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Elinzanetant (Lynkuet®) ist eine neuartige, nicht-hormonelle Therapieoption zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind oder VMS die durch eine adjuvante endokrine Therapie (AET) im

Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (induzierte VMS, iVMS). Elinzanetant wirkt durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus bei dem es gezielt die Bindung von Neurokinin B (NKB) als auch von Substanz P am jeweiligen Neurokinin (NK)1- bzw. NK3-Rezeptor blockiert, wodurch die Überaktivität von Kisspeptin, NKB, Dynorphin (KNDy)-Neuronen sowie nachfolgend des Thermoregulationszentrums normalisiert werden [1-3]. Damit bewirkt Elinzanetant eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung von Hitzewallungen und indirekt damit verbundener Schlafstörungen während der Wechseljahre. Darüber hinaus wird angenommen, dass über die Blockade der NK1-Rezeptoren in den Wechseljahren zusätzlich direkt Signalwege der Schlafregulation günstig beeinflusst werden können [1-4]. Im Gegensatz zu verfügbaren symptomstabilisierenden Therapieansätzen wirkt Elinzanetant auf einer umfassenderen Ebene der Pathophysiologie der Symptome wie VMS und Schlafstörungen, die miteinander interagieren und sich z. T. gegenseitig bedingen [5].

Die sehr gute klinische Wirksamkeit und das überzeugende Sicherheitsprofil von Elinzanetant wurde in einem Studienprogramm aus mehreren randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-II- (SWITCH-1, NIRVANA: VMS) und Phase-III-Studien (OASIS 1-3: VMS und OASIS 4: iVMS) belegt. Damit ist Elinzanetant die erste Substanz ihrer Klasse, die sowohl bei menopausalen Frauen, hier insbesondere Frauen, die für eine HT nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und somit keine Kandidatinnen für eine HT darstellen, als auch bei stark belasteten erwachsenen Patientinnen mit moderaten bis schweren iVMS durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, untersucht wurde.

Vasomotorische Symptome und ihre Ursachen

VMS werden auch als Hitzewallungen oder nächtliches Schwitzen, wenn diese während der Nacht auftreten, bezeichnet. Eine Hitzewallung ist ein plötzliches Gefühl intensiver Wärme, das oft mit erhöhter Hautdurchblutung und -temperatur, Schwitzen, Herzklopfen und Schweißausbrüchen einhergeht [6, 7]. Diese Symptome können in unterschiedlichen Intensitäten und Häufigkeiten auftreten, dauern in der Regel einige Sekunden bis Minuten und werden sowohl tagsüber als auch nachts als unangenehm empfunden [6, 7]. Nächtliches Schwitzen kann zu häufigen Unterbrechungen des Schlafzyklus führen und die Schlafqualität erheblich beeinträchtigen [8, 9], wobei auch viele Frauen von sehr belastenden Schlafstörungen berichten, die offenbar weitgehend unabhängig von der Belastung durch VMS auftreten [9, 10].

Es gibt unterschiedliche Definitionen des Schweregrads von Hitzewallungen. Entsprechend den gängigen und für die U. S. Food and Drug Administration (FDA) und die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) relevanten Definitionen erfolgt eine Unterteilung in drei Schweregrade [11, 12]:

- Mild: Hitzegefühl ohne Schwitzen,
- Moderat: Hitzegefühl mit Schwitzen; Fähigkeit, die Aktivität fortzusetzen,
- Schwer: Hitzegefühl mit Schwitzen, das zur Einstellung der Aktivität führt.

Diese Symptome können oft unangenehm sein und die Lebensqualität der Betroffenen enorm beeinträchtigen. Hitzewallungen können die Fähigkeit der Betroffenen, ihre Aktivitäten fortzusetzen, erheblich einschränken, da sie häufig Pausen einlegen müssen, um sich abzukühlen. Diese Unterbrechungen beeinträchtigen nicht nur die Produktivität, sondern können auch zu einem Gefühl der Isolation und Frustration führen [13-16].

Wechseljahre als Ursache für vasomotorische Symptome

Der Begriff Klimakterium oder Wechseljahre, auch als menopausale Transition bezeichnet, beschreibt die Übergangsphase von der fertilen Lebensphase bis zum Ende der Fruchtbarkeit [6, 17, 18]. Die Wechseljahre sind ein natürlicher Prozess, der Frauen im Alter von etwa 40 bis 65 Jahren betrifft. Im Zuge des Alterungsprozesses geht der ovarielle Follikelvorrat zu Ende und die Eierstöcke produzieren daher weniger Östrogen und Progesteron. Dies führt zu einem niedrigeren Hormonspiegel im Blut und schließlich zum Ausbleiben der Menstruation (Menopause) [6, 17-19]. Menopause wird benannt als der Zeitpunkt der letzten Menstruation, der mindestens zwölf Monate lang keine ovariell ausgelöste Blutung aus der Gebärmutter mehr nachfolgt [20]. Aber auch medizinische Eingriffe wie zum Beispiel eine bilaterale Oophorektomie können sich auf den Hormonhaushalt auswirken. Diese hormonellen Veränderungen beeinflussen ebenso die Thermoregulation [21].

Eine adjuvante endokrine Therapie als Ursache vasomotorischer Symptome

Eine AET mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern wird für Frauen mit hormonempfindlichem Brustkrebs empfohlen, um das Risiko eines Rezidivs nach der primären Krebsbehandlung zu minimieren. Studien zeigen, dass adjuvante Therapien bei Hormonrezeptor (HR)-positiven Tumoren signifikant weniger Rezidive und eine erhöhte 10-Jahres-Überlebensrate bewirken, wobei postmenopausale Patientinnen besonders von Aromatasehemmern profitieren [22-25]. Dabei geht eine Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern sehr häufig mit iVMS einher [22, 26, 27]. Bedingt sind die iVMS unter einer Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern durch die angestrebte und möglichst vollständige Suppression der endogenen Östradiolproduktion bzw. -wirkung mit entsprechenden Mangelsymptomen [28-30]. Auf diese Weise kann die Behandlung mit Tamoxifen in vielen Fällen auch bei prämenopausalen Frauen zu einem Ausbleiben der Menstruation führen [23, 29]. Im Gegensatz zu Frauen in den Wechseljahren, die diese biologischen Veränderungen schrittweise erleben, werden Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhalten, abrupt mit diesen Symptomen konfrontiert und befinden sich in einem Zustand, der mit der Menopause vergleichbar ist. Aber auch bei Frauen, die sich bereits in den Wechseljahren befinden, können durch eine AET klimakterische Beschwerden ausgelöst oder verstärkt werden [22]. iVMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, sind aufgrund der abrupten Hormonumstellung stärker ausgeprägt und können sich daher besonders auf die Lebensqualität auswirken. Bei etwa 70-85 % der jüngeren Frauen, die mit endokrinen Therapien behandelt werden, treten während der Einnahme von Tamoxifen Hitzewallungen auf [16, 31, 32]. Bei diesen Symptomen handelt es sich somit um therapiebedingte Nebenwirkungen, die das Wohlbefinden der betroffenen Frauen erheblich beeinträchtigen können und sogar zu einem Adhärenzproblem in der Rezidivprophylaxe führen können [27]. Dadurch kann das Risiko steigen, dass eine lebensbedrohliche Krebserkrankung erneut auftritt [28-30]. Insgesamt sind

die iVMS, bedingt durch die endokrine Therapie, ein besonders behandlungsbedürftiges Symptom. Es ist entscheidend, diese Symptome zu erkennen und zu handhaben, um diesen Patientinnen mit einem erheblichen ungedeckten medizinischen Bedarf, für die derzeit keine evidenzbasierte Therapiealternative verfügbar ist, die bestmögliche Versorgung zu bieten und den Therapieerfolg zu ermöglichen.

Zusammenfassend wirkt sich der Hormonentzug durch Tamoxifen oder Aromataschemmer ebenso wie der reduzierte Östrogenspiegel, wie er beim Übergang in die Wechseljahre beobachtet wird, auf die Thermoregulation aus.

Östrogenmangel als Ursache für ein Ungleichgewicht der Thermoregulation im weiblichen Körper

Das Thermoregulationszentrum des menschlichen Körpers gehört zum neuroendokrinen System, welches neben zahlreichen weiteren Funktionen auch die Fortpflanzungsfunktion steuert [33]. Dieses umfasst den Hypothalamus, die vordere Hypophyse und die Gonaden und wird als hypothalamisch-hypophysäre-gonadale (HPG) Achse (siehe Abbildung 1) bezeichnet. Die neuroendokrinen Zellen des Hypothalamus setzen pulsweise Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) frei, das die vordere Hypophyse zur Sekretion von Follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendem Hormon (LH) anregt [33, 34]. Bei Frauen wirken FSH und LH synergistisch, um die Eierstöcke zur Produktion von Östrogen und Progesteron anzuregen. Hierbei fördert FSH die Eizellreifung und damit Östrogenproduktion, während LH den Eisprung und damit die nachfolgende Produktion von Progesteron auslöst. Östrogen und Progesteron wiederum hemmen über einen Rückkopplungsmechanismus (negative Feedback-Schleife) die Sekretion von GnRH sowie LH und FSH in Hypothalamus und Hypophyse [34, 35] (siehe Abbildung 1).

Allerdings besitzen die GnRH-sezernierenden Neurone keine für die Feedback-Regulation notwendigen Östrogen-Rezeptoren. Daher war es ein Meilenstein zum Verständnis der Regulation der Fortpflanzungsfunktion als im infundibulären Kern des Hypothalamus Neurone identifiziert wurden, die den Östrogen-Rezeptor alpha ($ER\alpha$) exprimieren und deren Axone über Synapsen in Verbindung zu GnRH-sezernierenden Neuronen stehen. Viele dieser Neurone bilden Kisspeptin, NKB und Dynorphin und sind daher als KNDy-Neurone bekannt. Die KNDy-Neurone bilden ein selbstreguliertes Netzwerk, in dem über NKB eine Stimulation und über Dynorphin eine Hemmung vermittelt wird. Der stimulierende Kontakt der KNDy-Neurone zu den GnRH-Neuronen erfolgt über den Neurotransmitter Kisspeptin. Auf diese Weise fungieren KNDy-Neurone als intermediäre Vermittler von östrogenbedingten Effekten auf die GnRH-Neurone und sind hauptsächlich für die Kontrolle der Pulsfrequenz der GnRH-Sekretion verantwortlich [33, 36-38] (siehe Abbildung 1).

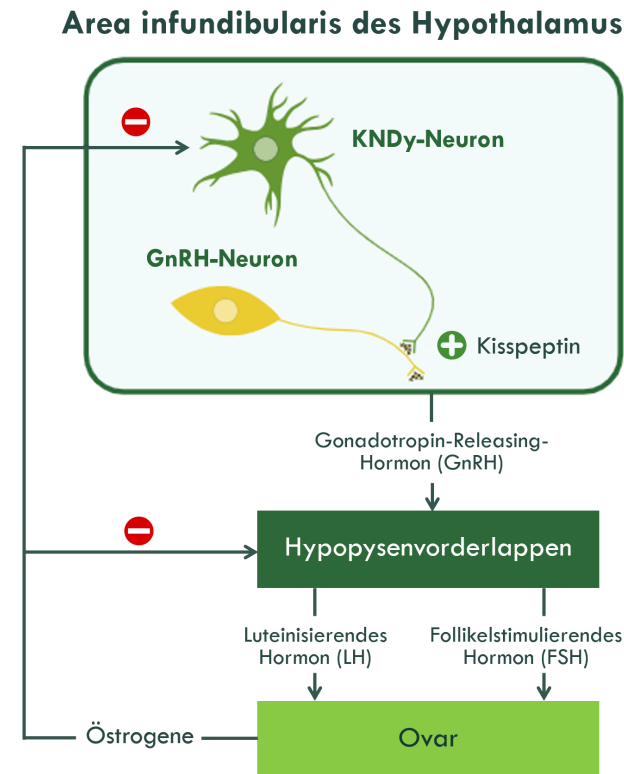


Abbildung 1: KNDy-Neurone als wichtige Vermittler der HPG-Achse des neuroendokrinen Systems

Abbildung nach [39]

FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HPG-Achse: Hypothalamisch-hypophysäre-gonadale Achse; KNDy: Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin; LH: Luteinisierendes Hormon

Ein Mangel an Östrogen während und nach den Wechseljahren oder bedingt durch einen Hormonentzug durch Tamoxifen oder Aromatasehemmer führt zu einer Überaktivierung der KNDy-Neuronen mit nachfolgend verstärkter Aktivierung von Kisspeptin, den GnRH-Neuronen und damit der HPG-Achse [40-46]. Jedoch bleibt bei erschöpfter Follikelreserve (Menopause) oder unter endokriner Therapie die normalerweise erfolgende gesteigerte Östrogensekretion bzw. -wirkung aus, und dessen hemmende Rückkopplung tritt nicht ein [40, 47-50]. So entstehen erhöhte Konzentrationen von Neuropeptiden, wie NKB und Substanz P, welches die NK3- bzw. NK1-Rezeptoren aktiviert. Als Folge der Hyperaktivierung kommt es somit zu einer weiteren Steigerung der Freisetzung von Kisspeptin in einem positiven Feedback-Mechanismus [3, 38, 49, 51]. Diese Enthemmung durch Östrogenmangel hat daher eine ständige Aktivierung und damit auch eine Hypertrophie der östrogensensitiven KNDy-Neurone im Hypothalamus zur Folge (siehe Abbildung 2).

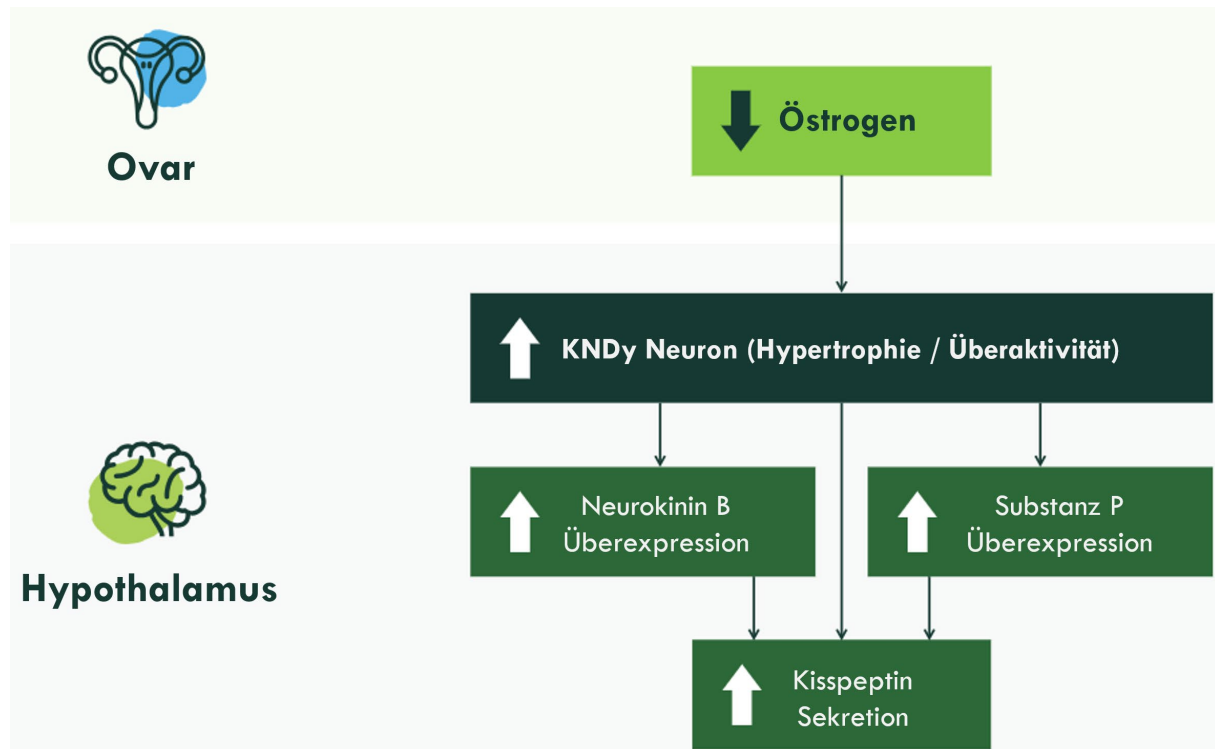


Abbildung 2: Störung der Signalübertragung der KNDy-Neurone während der Wechseljahre

Abbildung nach [41, 47]

KNDy: Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin

Obwohl auch heute noch nicht vollständig aufgeklärt, war ein Meilenstein zum Verständnis des Entstehens von VMS die Beobachtung, dass von den östrogensensitiven KNDy-Neuronen in der infundibulären Region des Hypothalamus auch Axone in das benachbarte thermoregulatorische Zentrum, den Nucleus praeopticus medianus der Area praeoptica des Hypothalamus, führen. Im Unterschied zu den GnRH-Neuronen mit Kisspeptin-Rezeptor (KiSS1-Rezeptor) und Kisspeptin der innervierenden KNDy-Neurone als Neurotransmitter, werden hier neben anderen Rezeptoren auch NK3-Rezeptoren exprimiert, sodass die Signalübertragung der KNDy-Neurone unter anderem über NKB erfolgt [52]. NKB kann in gesunden prämenopausalen Frauen VMS auslösen [53]. Es wird daher angenommen, dass erhöhte NKB-Level der überaktiven KNDy-Neurone über die NK3-Rezeptoren zu einer Aktivierung des thermoregulatorischen Zentrums im Hypothalamus und in der Folge zu einer gestörten Thermoregulation mit vermehrter Vasodilatation und Schwitzen führen [21, 41, 47, 49, 50, 54, 55]. Heute wird davon ausgegangen, dass ein Mangel an Östrogen über eine NK3- und NK1-Rezeptor-vermittelte Überaktivität und Hypertrophie der KNDy-Neurone im Hypothalamus zu VMS führen [53]. Eine erhöhte Expression und Freisetzung von NKB im thermoregulatorischen Zentrum könnte hierbei eine zentrale Rolle spielen (siehe Abbildung 3) [53].

Zudem wurden mit Substanz P ein weiteres Mitglied der Neurokinin-Familie als auch dessen wichtigster Rezeptor (NK1-Rezeptor) ebenfalls in Neuronen der infundibulären Region des Hypothalamus postmenopausaler Frauen nachgewiesen [49, 56, 57]. Unter experimentellen Bedingungen wurde nach der Infusion von Substanz P eine Stimulation der LH-Sekretion

festgestellt, was darauf hindeutet, dass Substanz P an der zentralen Hormonregulation durch KNDy Neurone und damit an der HPG-Achse beteiligt ist (siehe Abbildung 2) [58, 59].

Das Substanz P/NK1-System wird auch mit den peripheren Aspekten der Wärmeableitung in Verbindung gebracht, da gezeigt werden konnte, dass eine Infusion der Substanz P zu VMS-artigem Erröten von Hals- und Kopfbereich führt [48, 60]. Das könnte an den starken gefäßerweiternden Wirkungen von Substanz P liegen, da perivaskuläre, Substanz P-haltige Terminals, also Nervenenden in der Nähe von Blutgefäßen, dafür bekannt sind, den lokalen Blutfluss zu regulieren [61-63]. Schließlich scheint eine Desensibilisierung des NK1-Rezeptors die aktive periphere Vasodilatation abzuschwächen [64]. Insgesamt gibt es also auch Hinweise auf eine wichtige Rolle der Substanz P/NK1-Rezeptor-Signalübertragung bei der peripheren Gefäßerweiterung [2, 64], die bei Frauen mit VMS möglicherweise erhöht ist [2]. Daher könnte zwischen einer Überexpression von Substanz P mit konsekutiver Überaktivierung des NK1-Rezeptors und der Entstehung von VMS auch ein Zusammenhang auf peripherer Ebene bestehen (siehe Abbildung 3) [2, 3, 64].

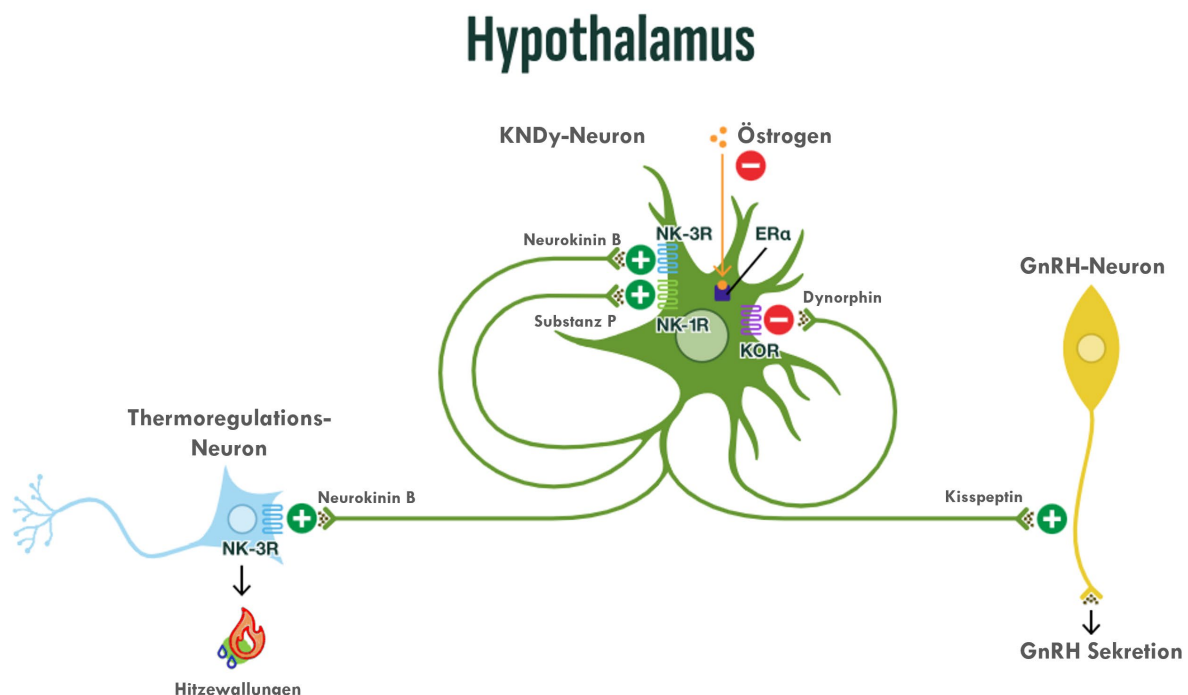


Abbildung 3: Das heutige Verständnis der Rolle von KNDy-Neuronen und NKB im Hypothalamus bei der Entstehung von VMS

Abbildung nach [2, 21]

ERα: Östrogenrezeptor alpha; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; KNDy: Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin; NK-1/3R: Neurokinin-1/3-Rezeptor; KOR: K-Opioid-Rezeptor; VMS: Vasomotorische Symptome

Zusammenfassend entstehen nach heutigem Kenntnisstand VMS, wie Hitzewallungen und Schwitzen, maßgeblich durch eine erhöhte Aktivität von NKB und Substanz P, die auf die NK3- und NK1-Rezeptoren wirken. Diese Aktivierung basiert auf dem Östrogenmangel-bedingten Wegfall der Hemmung der KNDy-Neurone durch Östradiol. Die Bindung von NKB und

Substanz P an die NK3- bzw. NK1-Rezeptoren führt zu einer Überaktivierung und Hypertrophie der KNDy-Neurone im Hypothalamus. Diese Aktivierung bewirkt wiederum eine gesteigerte NKB-Aktivität in der Area praeoptica, die das thermoregulatorische Zentrum bildet, was zu Vasodilatation und Schwitzen führt. Zudem könnte zwischen einer Überexpression von Substanz P mit konsekutiver Überaktivierung des NK1-Rezeptors und der Entstehung von VMS auch ein Zusammenhang auf peripherer Ebene bestehen (siehe Abbildung 3) [2, 3, 64].

Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant: Ein innovativer dualer Wirkmechanismus

Elinzanetant ist ein neuartiger nicht-hormoneller, dualer und selektiver NK-Rezeptor-Antagonist, der antagonistische Aktivität sowohl gegen NK1- als auch NK3-Rezeptoren zeigt (siehe Abbildung 4) [2]. Es wird davon ausgegangen, dass die sehr gute Wirksamkeit von Elinzanetant bei der Behandlung von VMS/iVMS durch den spezifischen, sowie dualen Wirkmechanismus erzielt wird. Der kombinierte Wirkmechanismus verhindert neben der Bindung von NKB an den NK3-Rezeptor auch die Bindung der Substanz P als wichtigsten endogenen Liganden des NK1-Rezeptors.

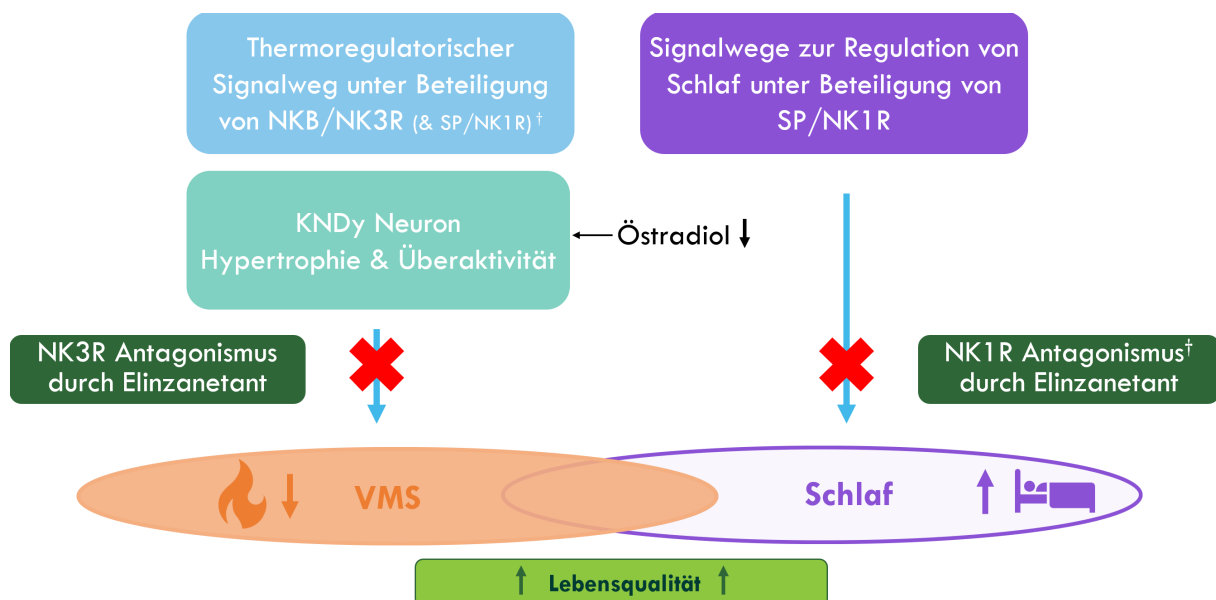


Abbildung 4: Aktuelle Hypothesen zum dualen NK1/3-Rezeptor-Antagonismus von Elinzanetant, der auf Signalwege abzielt, die an VMS und Schlafstörungen beteiligt sind

Abbildung nach [2, 3]

†: SP1/NK1R könnte auch eine Rolle bei peripherem flushing spielen; KNDy: Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin; NKB: Neurokinin B; NK1/3R: Neurokinin-1/3-Rezeptor; SP: Substanz P; VMS: Vasomotorisches Symptome

Die oben genannten Hypothesen zur Genese Östrogenmangel-bedingter VMS werden durch eine beobachtete Reduktion von VMS durch NK3-Rezeptor-Antagonisten in menopausalen Frauen gestützt [2, 48]. KNDy-Neurone kommunizieren sowohl untereinander als auch mit thermoregulatorischen Neuronen u. a. über NKB/NK3-Rezeptoren. Daher könnte durch den

NK3-Rezeptor-Antagonismus die thermoregulatorische Wärmeabgabe an zwei Stellen hemmbar sein [65]:

1. den durch Östrogenmangel enthemmten und damit übermäßig aktiven KNDy-Neuronen einerseits

und
2. den von den KNDy-Neuronen überaktivierten Neuronen im Thermoregulationszentrum andererseits.

Darüber hinaus ist es möglich, dass ein NK1-Rezeptor-Antagonismus zur Behandlung von VMS beiträgt, indem er sowohl innerhalb des Hypothalamus die Aktivität der KNDy-Neuronen reduziert als auch peripher die Vasodilatation verringert.

Zudem lassen Studien vermuten, dass die Behandlung mit Elinzanetant sowohl Frauen im menopausalen Übergang als auch Frauen, die eine AET erhalten, weitere Vorteile neben der Verbesserung ihrer iVMS bieten könnten [2]. So konnte in einer Studie eine Wirkung der Substanz P auf den Schlaf und die Stimmung von gesunden Männern gezeigt werden. Die intravenöse Verabreichung von Substanz P führte bei den Teilnehmern zu einer Verschlechterung der Stimmung und Beeinträchtigung der Qualität und Quantität des Schlafs [66]. Die Blockierung des NK1-Rezeptors hat eine positive schlaffördernde Wirkung bei primärer Schlaflosigkeit [67]. Darüber hinaus haben spezifische NK1-Rezeptor-Antagonisten in Phase-II-Studien die Wirksamkeit bei Stimmungsschwankungen und primärer Schlaflosigkeit gezeigt. Zudem zeigte Elinzanetant bei den Teilnehmerinnen der Phase-IIb-Studie SWITCH-1, der Phase-II-Studie NIRVANA und dem OASIS-Studienprogramm eine deutliche Verbesserung in Bezug auf Schlaf und Lebensqualität [68]. Daraus wird gefolgert, dass ein Wirkstoff mit NK1-Rezeptor-Antagonisteneigenschaften das Potenzial haben könnte, neben VMS auch den Schlaf und andere mit den Wechseljahren verbundene Symptome zu verbessern [2, 3]. Zudem zeigte Elinzanetant bei den Teilnehmerinnen der Phase-IIb-Studie SWITCH-1, der Phase-II-Studie NIRVANA und dem OASIS-Studienprogramm eine deutliche Verbesserung in Bezug auf Schlaf und Lebensqualität [68]. Insgesamt kompensiert Elinzanetant also die Östrogenmangel-bedingte unzureichende Rückkopplung und konsekutive KNDy-Neuron-Überaktivierung durch einen innovativen, einzigartigen, dualen und nicht-hormonellen Wirkmechanismus und hebt sich somit deutlich von anderen bislang auf dem deutschen Markt erhältlichen Produkten ab [48, 60].

Dies spiegelt sich auch in der sehr guten klinischen Wirksamkeit und dem überzeugenden Sicherheitsprofil von Elinzanetant wider, das durch ein umfassendes Studienprogramm nachgewiesen wurde. Das Studienprogramm umfasste mehrere randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische und doppelblinde Phase-II-Studien (RELENT-1, SWITCH-1, NIRVANA: VMS) sowie Phase-III-Studien (OASIS-1-3: VMS und OASIS-4: iVMS). Elinzanetant bewies in den beiden Phase-II-Studien RELENT-1 (NCT02865538) und SWITCH-1 (NCT03596762) eine signifikante Verringerung von Häufigkeit und Schweregrad von Hitzewallungen bei menopausalen Frauen gegenüber Placebo. Zudem zeigte sich bei den

Teilnehmerinnen der SWITCH-1-Studie eine deutliche Verbesserung in Bezug auf Schlaf und Lebensqualität [68]. In den beiden zulassungsrelevanten randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien OASIS-1 (NCT05042362) und OASIS-2 (NCT05099159) wurden menopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit moderaten bis schweren VMS an jeweils 77 Zentren in Deutschland, Europa, den USA, Kanada und Israel eingeschlossen. Die Teilnehmerinnen nahmen entweder für 26 Wochen täglich oral 120 mg Elinzanetant ein oder bekamen für 12 Wochen ein Placebo und nahmen anschließend 14 Wochen 120 mg Elinzanetant ein. Beide Studien erreichten bereits eine statistisch signifikante Verringerung sowohl der Häufigkeit als auch des Schweregrades von VMS zu Woche 12 im Vergleich zum Placebo. Zudem konnte in den Studien gezeigt werden, dass Elinzanetant zu Woche 12 zur statistisch signifikanten Verbesserung der direkten und indirekten Schlafproblematik sowie einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den Teilnehmerinnen führt [69]. Wie schon in der SWITCH-1-Studie zeigte Elinzanetant ein überzeugendes Sicherheitsprofil [68, 69]. Das positive Sicherheitsprofil sowie die Wirksamkeit von Elinzanetant konnte in der doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie OASIS-3 (NCT05030584) mit einer Beobachtungszeit von 52 Wochen bestätigt werden (siehe Modul 4 A). In der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie OASIS-4 (NCT05587296) konnte zudem die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Elinzanetant bei der Behandlung vasomotorischer Symptome verursacht durch eine AET bei Frauen gezeigt werden (siehe Modul 4 B).

Zusammenfassend zeigt Elinzanetant statistisch signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowohl für menopausale Frauen als auch bei stark belasteten erwachsenen Patientinnen mit VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden. Damit ist Elinzanetant die erste Substanz ihrer Klasse, die für ein breites Patientenkollektiv mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf erfolgreich untersucht wurde. Die Vorteile von Elinzanetant bestehen vor allem in einer konsistenten, klinisch relevanten und statistisch signifikanten Reduktion der Häufigkeit als auch des Schweregrades von VMS und der direkten und indirekten Verbesserung der Schlafproblematik. Das hat eine deutlich verbesserte Lebensqualität der Patientinnen zur Folge. Darüber hinaus weist Elinzanetant ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf. Diese sehr gute Wirksamkeit und das überzeugende Sicherheitsprofil kann maßgeblich mit dem in diesem Modul beschriebenen innovativen dualen Wirkmechanismus erklärt werden.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
- Lynkuet wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS) die mit der Menopause assoziiert sind (siehe Abschnitt 5.1)^b - Lynkuet wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS) die durch eine adjuvante endokrine Therapie (AET) im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (siehe Abschnitt 5.1)	nein	17.11.2025	A (VMS), B (iVMS)
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“, um die Übersichtlichkeit zu verbessern, werden die Teilpopulationen des Anwendungsgebiets in die Module A (VMS) und B (iVMS) unterteilt. b: Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann und sich die Zielpopulation in der aktuellen Nutzenbewertung auf Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine HT nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine HT entschieden haben, konzentriert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Informationen wurden der Fachinformation von Elinzanetant entnommen [70].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Informationsbeschaffung für Modul 2 wurden frei zugängliche Quellen zum Wirkmechanismus von Elinzanetant mittels orientierender Recherche identifiziert und interne Quellen der Bayer AG (einschließlich der mit ihr verbundenen Unternehmen) zum Anwendungsgebiet und Zulassungsstatus herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Koysombat K, Tsoutsouki J, Patel AH, Comninou AN, Dhillon WS, Abbara A. Kisspeptin and neurokinin B: roles in reproductive health. *Physiol Rev.* 2025;105(2):707-64.
2. Sassarini J, Anderson RA. Elinzanetant: a phase III therapy for postmenopausal patients with vasomotor symptoms. *Expert Opin Investig Drugs.* 2024;33(1):19-26.

3. Skorupskaitė K, Anderson RA. Hypothalamic neurokinin signalling and its application in reproductive medicine. *Pharmacol Ther.* 2022;230:107960.
4. Maki P, Trigg A, Joffe H, Nappi RE, Panay N, Simon J, et al. Abstracts 2025 Annual Meeting of The Menopause Society, October 21-25, 2025, Orlando, FL: S-19 Elinzanetant improves sleep disturbances in menopausal women partially independently of reductions in vasomotor symptoms. *Menopause.* 2025;32(12):1172-260.
5. Kingsberg S, Banks V, Caetano C, Janssenswillen C, Moeller C, Schoof N, et al. Real-world clinical evaluation of natural and induced vasomotor symptoms in the USA and Europe. *Climacteric.* 2024;27(4):364-72.
6. Kuhl H, Wiegratz I. Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause. In: Domschke W, Berger M, Hohenberger W, Meinertz T, Possinger, (Hrsg.). *Therapie-Handbuch.* München: Urban & Fischer; 2010. S. 1-18.
7. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X, Aracena B, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas.* 2000;34(1):17-23.
8. DePree B, Shiozawa A, King D, Schild A, Zhou M, Yang H, et al. Association of menopausal vasomotor symptom severity with sleep and work impairments: a US survey. *Menopause.* 2023;30(9):887-97.
9. Thurston RC, Chang Y, Buysse DJ, Hall MH, Matthews KA. Hot flashes and awakenings among midlife women. *Sleep.* 2019;42(9).
10. Woods NF, Hohensee C, Carpenter JS, Cohen L, Ensrud K, Freeman EW, et al. Symptom clusters among MsFLASH clinical trial participants. *Menopause.* 2016;23(2):158-65.
11. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women. 2005. Verfügbar unter: 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. [Zugriff am: 15.01.2026]
12. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation. 2003.
13. Madsen TE, Sobel T, Negash S, Shrout Allen T, Stefanick ML, Manson JE, et al. A Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause. *Int J Womens Health.* 2023;15:825-36.
14. Reed SD, Ludman EJ, Newton KM, Grothaus LC, LaCroix AZ, Nekhlyudov L, et al. Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. *Maturitas.* 2009;62(3):306-10.
15. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, Majumder K, Fear R, Marshall T, et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric.* 2006;9(1):49-58.
16. Hunter MS, Grunfeld EA, Mittal S, Sikka P, Ramirez AJ, Fentiman I, et al. Menopausal symptoms in women with breast cancer: prevalence and treatment preferences. *Psychooncology.* 2004;13(11):769-78.
17. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001. *Menopause.* 2001;8(6):402-7.

18. World Health Organization (WHO). Menopause. Fact Sheet. 2024.
19. Leidenberger FA, Strowitzki T, Ortmann O. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte 5. Auflage: Springer Verlag; 2014.
20. Kuhl H, Wiegratz I. Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution. Bremen: UNI-MED Verlag; 2008.
21. Davis SR, Baber RJ. Treating menopause - MHT and beyond. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(8):490-502.
22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 5.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-045OL,. 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.0.pdf. [Zugriff am: 25.02.2026]
23. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Nolvadex® 20 mg Filmtabletten. Stand März 2022.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1341-52.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. Lancet Oncol. 2022;23(3):382-92.
26. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen. 2020.
27. Gremke N, Griewing S, Chaudhari S, Upadhyaya S, Nikolov I, Kostev K, et al. Persistence with tamoxifen and aromatase inhibitors in Germany: a retrospective cohort study with 284,383 patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(8):4555-62.
28. Berkowitz MJ, Thompson CK, Zibecchi LT, Lee MK, Streja E, Berkowitz JS, et al. How patients experience endocrine therapy for breast cancer: an online survey of side effects, adherence, and medical team support. J Cancer Surviv. 2021;15(1):29-39.
29. Gelbe Liste. Tamoxifen (Wirkstoffe). Stand der Information: 06. November 2023. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tamoxifen_389. [Zugriff am: 15.01.2026]
30. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F, Ponzzone R, Roagna R, Maggiorotto F, et al. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors. Maturitas. 2003;45(1):29-38.
31. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol. 2016;34(6):611-35.
32. Moon Z, Hunter MS, Moss-Morris R, Hughes LD. Factors related to the experience of menopausal symptoms in women prescribed tamoxifen. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2017;38(3):226-35.
33. Marques P DSLA, Skorupskaite K, et al. Physiology of GnRH and Gonadotrophin Secretion. 2024.
34. Holesh JE BA, Lord M. Physiology, Ovulation. 2023.
35. Dhanalakshmi K. Thiyagarajan; Hajira Basit; Rebecca Jeanmonod. Physiology, Menstrual Cycle. 2024.

36. Radovick S, Levine JE, Wolfe A. Estrogenic regulation of the GnRH neuron. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:52.
37. Uenoyama Y, Inoue N, Nakamura S, Tsukamura H. Central Mechanism Controlling Pubertal Onset in Mammals: A Triggering Role of Kisspeptin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:312.
38. Uenoyama Y, Nagae M, Tsuchida H, Inoue N, Tsukamura H. Role of KNDy Neurons Expressing Kisspeptin, Neurokinin B, and Dynorphin A as a GnRH Pulse Generator Controlling Mammalian Reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:724632.
39. Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A. The endocrine system: an overview. *Alcohol Health Res World*. 1998;22(3):153-64.
40. Peacock K, Carlson K, Ketvertis KM. Menopause. 2024. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826/>.
41. Modi M, Dhillon WS. Neurokinin 3 Receptor Antagonism: A Novel Treatment for Menopausal Hot Flashes. *Neuroendocrinology*. 2019;109(3):242-8.
42. Cole KM, Clemons M, Alzahrani M, Liu M, Larocque G, MacDonald F, et al. Vasomotor symptoms in early breast cancer-a "real world" exploration of the patient experience. *Support Care Cancer*. 2022;30(5):4437-46.
43. Henze M, Stuckey BGA. Endocrine consequences of breast cancer therapy and survivorship. *Climacteric*. 2024;27(4):333-9.
44. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(11):1101-12.
45. Phua C, Baber R. The Management of Menopausal Symptoms in Women Following Breast Cancer: An Overview. *Drugs Aging*. 2018;35(8):699-705.
46. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol*. 2007;18 Suppl 8:viii26-35.
47. Rance NE, McMullen NT, Smialek JE, Price DL, Young WS, 3rd. Postmenopausal hypertrophy of neurons expressing the estrogen receptor gene in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(1):79-85.
48. Hager M, Goldstein T, Fitz V, Ott J. Elinzanetant, a new combined neurokinin-1/-3 receptor antagonist for the treatment of postmenopausal vasomotor symptoms. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(7):783-9.
49. Rance NE, Young WS, 3rd. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology*. 1991;128(5):2239-47.
50. Rometo AM, Krajewski SJ, Voytko ML, Rance NE. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2744-50.
51. Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocr Rev*. 2009;30(6):713-43.
52. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):485-500.
53. Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, Buckley A, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, et al. Neurokinin B administration induces hot flashes in women. *Sci Rep*. 2015;5:8466.
54. Christ JP, Navarro VM, Reed SD. Nonhormonal Therapies for Menopausal Vasomotor Symptoms. *Jama*. 2023;330(13):1278-9.

55. Koysombat K, McGown P, Nyunt S, Abbara A, Dhillon WS. New advances in menopause symptom management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(1):101774.
56. Borsay B, Skrapits K, Herczeg L, Ciofi P, Bloom SR, Ghatei MA, et al. Hypophysiotropic gonadotropin-releasing hormone projections are exposed to dense plexuses of kisspeptin, neurokinin B and substance p immunoreactive fibers in the human: a study on tissues from postmenopausal women. *Neuroendocrinology.* 2014;100(2-3):141-52.
57. Hrabovszky E, Borsay B, Rácz K, Herczeg L, Ciofi P, Bloom SR, et al. Substance P immunoreactivity exhibits frequent colocalization with kisspeptin and neurokinin B in the human infundibular region. *PLoS One.* 2013;8(8):e72369.
58. Navarro VM, Bosch MA, León S, Simavli S, True C, Pinilla L, et al. The integrated hypothalamic tachykinin-kisspeptin system as a central coordinator for reproduction. *Endocrinology.* 2015;156(2):627-37.
59. Coiro V, Volpi R, Capretti L, Caiazza A, Marcato A, Bocchi R, et al. Luteinizing hormone response to an intravenous infusion of substance P in normal men. *Metabolism.* 1992;41(7):689-91.
60. Schaffalitzky De Muckadell OB, Aggestrup S, Stentoft P. Flushing and plasma substance P concentration during infusion of synthetic substance P in normal man. *Scand J Gastroenterol.* 1986;21(4):498-502.
61. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. 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.* 2013;34(3):211-27.
62. Westcott EB, Segal SS. Perivascular innervation: a multiplicity of roles in vasomotor control and myoendothelial signaling. *Microcirculation.* 2013;20(3):217-38.
63. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol (1985).* 2010;109(4):1221-8.
64. Wong BJ, Minson CT. Neurokinin-1 receptor desensitization attenuates cutaneous active vasodilatation in humans. *J Physiol.* 2006;577(Pt 3):1043-51.
65. Comninou AN, Dhillon WS. Neurokinin 3 receptor antagonism for menopausal hot flashes. *Cell.* 2023;186(16):3332-.e1.
66. Lieb K, Ahlvers K, Dancker K, Strohmusch S, Reincke M, Feige B, et al. Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(6):1041-9.
67. Ratti E, Carpenter DJ, Zamuner S, Fernandes S, Squassante L, Danker-Hopfe H, et al. Efficacy of vestipitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, in primary insomnia. *Sleep.* 2013;36(12):1823-30.
68. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, et al. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause.* 2023;30(3):239-46.
69. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Panay N, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials. *Jama.* 2024;332(16):1343-54.
70. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Lynkuet® 60 mg Weichkapseln. Stand November 2025.