Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elinzanetant (Lynkuet®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 B

Behandlung von Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die durch eine adjuvante endokrine Therapie im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.03.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis 1
Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 9
Abkürzungsverzeichnis 11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 17
4.2 Methodik 32
4.2.1 Fragestellung 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 34
4.2.3 Informationsbeschaffung 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 37
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss 39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 44
4.2.5.3 Metaanalysen 60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 73
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 94
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 95
4.3.1.3.1.1 iVMS-Häufigkeit – RCT 99

4.3.1.3.1.2 iVMS-Schweregrad – RCT 125
4.3.1.3.1.3 iVMS und nächtliche Schlafstörungen – RCT 133
4.3.1.3.1.4 PROMIS SD-SF-8b – RCT 140
4.3.1.3.1.5 ISI – RCT 146
4.3.1.3.1.6 BDI-II – RCT 152
4.3.1.3.1.7 EQ-5D VAS – RCT 158
4.3.1.3.1.8 MENQOL – RCT 163
4.3.1.3.1.9 SF-36 Akut – RCT 174
4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit und Sicherheit – RCT 181
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 194
4.3.1.3.2.1 SF-36 – Subgruppenanalysen 201
4.3.2 Weitere Unterlagen 203
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 203
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 203
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 203
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 204
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 204
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 207
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 207
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 207
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 208
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 209
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 210
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 211
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 211
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 211
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 212
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 213
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 213
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 214
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 214
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 214
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 216
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 228
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 228
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 228
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 228
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 229
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 229
4.6 Referenzliste 231
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche 239

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 242
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien....242
Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen 242
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 243
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....243
Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 244
Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien....244
Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen 244
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)....245
Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....245
Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 246
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien....246
Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen 246
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 247
Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....247
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 252
Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien....252
Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen 252
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 253
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten....265
Anhang 4-G : Ergänzende Angaben....287

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel....19
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-4 zu Woche 12....22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel....35
Tabelle 4-4: Relevante Subgruppen....64
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....69
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....72
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....74
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....75
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....76
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....81
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....82
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation – Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....85
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel[a]....85
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Behandlungsdauer in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....87
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsdauer (in Wochen) der Morbiditätsendpunkte, der Endpunkte zur Lebensqualität und der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....88
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....93
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....95
Tabelle 4-19: Operationalisierung von iVMS-Häufigkeit....99
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für iVMS-Häufigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....102

Tabelle 4-21: Rücklaufquoten des HFDD zur iVMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 103
Tabelle 4-22: Rücklaufquoten des HFDD zur iVMS-Häufigkeit unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 103
Tabelle 4-23: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt iVMS-Häufigkeit bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 105
Tabelle 4-24: Responder-Analyse (präspezifiziert) für die iVMS-Häufigkeit bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 108
Tabelle 4-25: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt iVMS-Häufigkeit bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 110
Tabelle 4-26: Operationalisierung von iVMS-Schweregrad 125
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für iVMS-Schweregrad in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten des HFDD zum iVMS-Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten des HFDD zum iVMS-Schweregrad unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 128
Tabelle 4-30: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt iVMS-Schweregrad zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 130
Tabelle 4-31: Operationalisierung von iVMS und nächtlichen Schlafstörungen 133
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für iVMS und nächtlichen Schlafstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten des HFDD zu iVMS und nächtliche Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten des HFDD zu iVMS und nächtliche Schlafstörungen unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 136
Tabelle 4-35: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt iVMS und nächtliche Schlafstörungen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 138
Tabelle 4-36: Operationalisierung von allgemeinen Schlafstörungen gemessen anhand des Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b (PROMIS SD-SF-8b) 141
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 143

Tabelle 4-40: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Allgemeine Schlafstörungen anhand des PROMIS SD-SF-8b zu Woche12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 144
Tabelle 4-41: Operationalisierung der Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des Insomnia Severity Index 146
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für den ISI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den ISI unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 149
Tabelle 4-45: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Depressive Symptome gemessen anhand des Beck Depression Inventory-II (BDI-II) 152
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für den BDI-II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den BDI-II unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 155
Tabelle 4-50: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 156
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D VAS) 158
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 160
Tabelle 4-55: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 161
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Gesundheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des Menopause-specific Quality of Life (MENQOL) 163
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für den MENQOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für den MENQOL unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4).....166
Tabelle 4-60: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt gesundheitsspezifische Lebensqualität anhand des MENQOL zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4).....169
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Allgemeine Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 174
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeine Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 Akut in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....175
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den SF-36 Akut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-64: Rücklaufquoten für den SF-36 unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 177
Tabelle 4-65: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt allgemeine Lebensqualität anhand des SF-36 Akut zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 178
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Verträglichkeit und Sicherheit 181
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....183
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4).....184
Tabelle 4-69: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4).....185
Tabelle 4-70: Sensitivitätsanalyse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....186
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4).....186
Tabelle 4-72: Ereigniszeit-Analyse für das PT Schläfrigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4).....189
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 190
Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 195
Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Meta-Analyse 196
Tabelle 4-76: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt SF-36 bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 202
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....204
Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 205
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....205

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 206
Tabelle 4-81: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche....206
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 209
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien....210
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 210
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....210
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen....213
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen....213
Tabelle 4-88: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-4 zu Woche 12....218
Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens....228
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OASIS-4....253
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OASIS-4....266

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Umfassende Messinstrumente zur Erfassung der mehrdimensionalen Auswirkungen von (i)VMS auf den Schlaf: Aussagekraft entfaltet sich im Zusammenspiel seiner Facetten. 54
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Abbildung 3: Studiendesign der Studie OASIS-4 90
Abbildung 4: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren iVMS bis Woche 50 (OASIS-4) 106
Abbildung 5: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der milden, moderaten und schweren iVMS bis Woche 50 (OASIS-4) 107
Abbildung 6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 115
Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 116
Abbildung 8: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 117
Abbildung 9: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 118
Abbildung 10: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 119
Abbildung 11: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 120
Abbildung 12: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 121
Abbildung 13: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 122
Abbildung 14: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 123
Abbildung 15: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4) 124
Abbildung 16: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads der moderaten und schweren iVMS bis Woche 50 (OASIS-4) 131
Abbildung 17: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 50 (OASIS-4) 132

Abbildung 18: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads der moderaten bis schweren iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline) bis Woche 50 (OASIS-4).....132
Abbildung 19: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Aufwachphasen bis Woche 50 (OASIS-4).....139
Abbildung 20: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der Tage mit ziemlichen oder sehr starken Schlafstörungen bis Woche 50 (OASIS-4).....140
Abbildung 21: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis Woche 52 (OASIS-4).....145
Abbildung 22: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des ISI-Gesamtscores bis Woche 52 (OASIS-4).....151
Abbildung 23: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des BDI-II bis Woche 52 (OASIS-4).....157
Abbildung 24: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS bis Woche 52 (OASIS-4).....162
Abbildung 25: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des MENQOL-Gesamtscores bis Woche 52 (OASIS-4).....171
Abbildung 26: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL bis Woche 52 (OASIS-4).....172
Abbildung 27: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL bis Woche 52 (OASIS-4).....172
Abbildung 28: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der physischen Domäne des MENQOL bis Woche 52 (OASIS-4).....173
Abbildung 29: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL bis Woche 52 (OASIS-4).....173
Abbildung 30: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4).....185
Abbildung 31: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4).....190
Abbildung 32: Patientenfluss der Studie OASIS-4.....264

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AET	Adjuvante endokrine Therapie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ASCUS	Plattenepithelzellen unklarer Bedeutung/atypische Zellen von unklarer Signifikanz)
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BDI-II	Beck Depression Inventory-II
BMI	Body Mass Index
BP	Bodily Pain
CDK 4/6	Cyclin Dependent Kinase 4/6
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DVT	Tiefe Venenthrombose (Deep Vein Thrombosis)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GH	General Health
GLM	Generalisierte Lineare Modelle (Generalized Linear Models)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HBs-Antigen	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis-B-Surface)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HFDD	VMS-Tagebuch **(**Hot Flush Daily Diary)
HPV	Humaner Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
HT	Hormontherapie
IHE	Swedish Institute for Health Economics
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISI	Insomnia Severity Index
ITT	Intention-to-Treat
iVMS	Induzierte vasomotorische Symptome
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KNDy	Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin
LS	Least Square
LS-Mean Difference	Mittelwertsdifferenz
MAR	Missing at Random
MCMC	Markow-Chain-Monte-Carlo
MCS	Psychischer Summenscore (Mental Component Summary)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MENQOL-	Menopausen-spezifische Lebensqualität (Menopause-specific Quality of Life)
MH	Mental Health
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NA	Nicht verfügbar
N.B.	Nicht berechenbar
NCT	National Clinical Trails
NK1/3(-R)	Neurokinin-1/-3(-Rezeptoren)
OR	Odds Ratio
PCS	Körperlicher Summenscore (Physical Component Summary
PF	Physical Functioning
PROMIS SD-SF-8b	Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risiko-Differenz
RE	Emotionale Rollenfunktion (Role-Emotional)
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RP	Einschränkungen durch körperliche Probleme (Role-Physical)
RR	Risk Ratio
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF	Soziale Funktionsfähigkeit (Social Functioning)
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TBL	Gesamtbilirubin (Total Bilirubin)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VMS	Vasomotorische Symptome
VT	Vitalität (Vitality)
WOCBP	Women of Childbearing Potential
WONCBP	Women of Non-Childbearing Potential
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und 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 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, 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 wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Frauen mit Brustkrebs, die eine endokrine Therapie erhalten, sind bereits kurz nach Therapiebeginn mit hormonellen Veränderungen und den daraus resultierenden induzierten vasomotorischen Symptomen (iVMS) konfrontiert. Die plötzlich eintretende Hormonumstellung führt zu einer besonders intensiven Ausprägung der iVMS und kann die Lebensqualität der Patientinnen erheblich beeinträchtigen, die bereits durch die Krebsdiagnose und -behandlung emotional belastet sind.

Elinzanetant (Lynkuet®) ist ein neuartiger, nicht-hormoneller, oraler, einmal täglich einzunehmender dualer Antagonist der Neurokinin-1 und -3-Rezeptoren (NK1- und NK3-Rezeptoren) und seit 17.11.2025 von der Europäischen Kommission erstmals zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause oder bei Patientinnen verursacht durch eine adjuvante endokrine Therapie (AET) im Zusammenhang mit Brustkrebs (induzierte VMS, iVMS). Elinzanetant wirkt durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus bei dem es gezielt die Bindung sowohl von NK B als auch von Substanz P am jeweiligen NK1- bzw. NK3-Rezeptor blockiert, wodurch die Überaktivität von Kisspeptin/Neurokinin B/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 verbundenen Schlafstörungen im Zusammenhang mit einer adjuvanten endokrinen Therapie. Darüber hinaus wird angenommen, dass über die Blockade der NK1-Rezeptoren im Zusammenhang mit einer adjuvanten endokrinen Therapie 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].

Für Elinzanetant ergibt sich somit eine Zielpopulation von Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine Hormontherapie (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, sowie Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, verursacht durch eine adjuvante Therapie im Zusammenhang mit Brustkrebs. Damit ist Elinzanetant die erste Substanz ihrer Klasse, die für ein breites Patientenkollektiv mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf erfolgreich untersucht wurde. In diesem Modul wird die Teilpopulation B „Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden“ dargestellt. Für diese Population wurde mit Elinzanetant erstmals Evidenz generiert.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist somit die Bewertung des medizinischen Nutzens und des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Elinzanetant zur Behandlung von Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, im Vergleich zur einzigen aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Beobachtendes Abwarten“.

Die zu bewertende Intervention ist Elinzanetant. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 120 mg Elinzanetant (entspricht zwei Weichkapseln à 60 mg) einmal täglich und wird oral vor dem Schlafengehen eingenommen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich. Für die Therapie mit Elinzanetant wird keine maximale Behandlungsdauer angegeben. Die Vorteile einer symptomatischen Behandlung sollten regelmäßig überprüft werden z. B. im Rahmen der Routinevorsorge und/oder Krebsnachsorge, da der Behandlungsbedarf individuell variieren oder sich im Laufe der Zeit ändern kann. Dabei kann auch ein Auslassversuch in Betracht gezogen werden. Laut Leitlinie erfolgt die onkologische Nachsorge in den ersten drei Jahren nach Abschluss der Primärtherapie des Brustkrebses im dreimonatigen Rhythmus und im vierten und fünften Jahr wird sie im Abstand von jeweils sechs Monaten durchgeführt, sodass eine engmaschige ärztliche Betreuung der Patientinnen gewährleistet ist.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant werden Ergebnisse zu Endpunkten herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ist zusammen mit der Darstellung der innerhalb der zur Bewertung herangezogenen Studien verwendeten Operationalisierung sowie mit der Begründung ihrer Validität und Patientenrelevanz in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der formalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 12. Februar 2025 (Vorgangsnummer 2024-B-304) festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen, da für dieses vulnerable Patientenkollektiv derzeit keine zugelassene Behandlungsoption und damit auch kein allgemein anerkannter Therapiestandard vorhanden ist. Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt. Die Wahl der zVT wird in Modul 3, Abschnitt 3.1 begründet.

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elinzanetant wird auf Grundlage der Studie OASIS-4 vorgenommen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte (Randomized Controlled Trial, RCT) und multizentrische Studie. Die Studie entspricht somit der Evidenzstufe Ib (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfahrensordnung [VerfO]).

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elinzanetant wurden umfassende systematische Suchen in bibliografischen Datenbanken, in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken sowie auf der Internetseite des G-BA nach RCT durchgeführt. Des Weiteren wurden alle von BAYER durchgeführten Studien sowie Studien, an denen BAYER finanziell beteiligt war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant in der Indikation moderate bis schwere VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, wurden klinisch relevante Studien für den direkten Vergleich anhand der in Tabelle 4-1 zusammengefassten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Population	Patientinnen mit moderaten bis schweren induzierten VMS, verursacht durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs	Andere Anwendungsgebiete bzw. Studie an Patienten mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention	Elinzanetant gemäß Angaben in der Fachinformation (120 mg)	Andere Interventionen	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo	Andere Therapien	A3 andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Abweichende Studientypen	A5 anderer Studientyp

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	A6 andere Studiendauer
Publikationstyp	Vollpublikationen oder Studienberichte, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Conference Abstracts) Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse Mehrfachpublikationen oder Publikationen, in denen keine zusätzlichen (zu bereits identifizierten Studien) Informationen berichtet werden	A7 anderer Publikationstyp
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die eingeschlossenen Studien werden mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elinzanetant erfolgt auf Basis der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie OASIS-4, in der Elinzanetant gegenüber Placebo verglichen wurde. In diese Studie wurden insgesamt 474 Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, eingeschlossen.

Frauen mit Brustkrebs, die eine endokrine Therapie erhalten, sind bereits kurz nach Therapiebeginn mit hormonellen Veränderungen und den daraus resultierenden iVMS konfrontiert. Die plötzlich eintretende Hormonumstellung führt zu einer besonders intensiven Ausprägung der iVMS und kann die Lebensqualität der Patientinnen erheblich beeinträchtigen, die bereits durch die Krebsdiagnose und -behandlung emotional belastet sind. Dies betrifft auch junge Brustkrebs-Patientinnen, bei denen die iVMS infolge der abrupten Hormonveränderung besonders ausgeprägt auftreten können. Auch in der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH) werden Hitzewallungen und andere vegetative Regulationsstörungen als ein relevantes Problem in der klinischen Versorgung beschrieben.

Die iVMS beeinträchtigen das Wohlbefinden der Patientinnen erheblich und können Schlafstörungen, Müdigkeit sowie psychische Belastungen wie Angst und Depression verursachen. Dadurch wird der Alltag oft stark eingeschränkt, was die Bereitschaft zur Fortsetzung der onkologischen Rezidivprophylaxe mindert und die Therapieadhärenz sowie den Behandlungserfolg gefährden kann. iVMS, verursacht durch die endokrine Therapie, stellen daher ein besonders behandlungsbedürftiges Symptom dar. Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung ist entscheidend, um die Versorgung zu optimieren und die Therapieadhärenz zu sichern. Trotz der emotionalen und physischen Belastungen durch Krebs und Therapie fehlen derzeit Behandlungsmöglichkeiten zur Linderung therapiebedingter iVMS bei Brustkrebs-Patientinnen. Die symptomatische Behandlung der iVMS spielt eine entscheidende Rolle, um die Beschwerden der Patientinnen zu verringern, ihre Lebensqualität zu steigern und Therapietreue zu fördern, was sich positiv auf den Therapieerfolg und das Rezidivrisiko auswirken kann.

Elinzanetant ist der erste duale, nicht-hormonelle, oral einmal täglich einzunehmende Antagonist der NK1- und NK3-Rezeptoren zur symptomatischen Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, oder die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (iVMS). Elinzanetant wirkt durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus bei dem es gezielt die Bindung sowohl von Neurokinin B als auch von Substanz P am jeweiligen NK1- bzw. NK3-Rezeptor blockiert, wodurch die Überaktivität von KNDy-Neuronen sowie nachfolgend des Thermoregulationszentrums normalisiert werden. Elinzanetant reduziert statistisch signifikant und klinisch relevant Hitzewallungen und damit verbundene Schlafstörungen unter adjuvanter endokriner Therapie. Zudem könnte die Blockade der NK1-Rezeptoren zusätzlich direkt schlafregulierende Signalwege günstig beeinflussen. Damit hebt sich Elinzanetant klar von bisherigen Behandlungsoptionen ab.

Im Folgenden wird die Bewertung des medizinischen Nutzens von Elinzanetant sowie des Zusatznutzens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ beschrieben. Eine Übersicht der Ergebnisse in den Kategorien Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in Tabelle 4-2 zu finden.

- Elinzanetant reduziert sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad von iVMS signifikant und klinisch relevant.

- Elinzanetant zeigt eine rasche und langanhaltende Wirksamkeit.

- Elinzanetant verbessert durch seinen spezifischen dualen Wirkmechanismus nicht nur die VMS-Symptomatik, sondern lindert auch multidimensional statistisch signifikant und klinisch relevant Schlafstörungen – sowohl jene, die durch nächtliche iVMS bedingt sind, als auch allgemeine Schlafstörungen und den Schweregrad der Schlaflosigkeit.

- Elinzanetant führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

- Elinzanetant weist ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf; in den Studien traten keine signifikanten Hinweise auf vermehrte schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-4 zu Woche 12

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität/Symptomatik		
iVMS-Häufigkeit		
Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS	LS-Mean: -3,30 [-3,90; -2,70] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-1,05 [-1,26; -0,85**]	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS	LS-Mean: -3,55 [-4,24; -2,86] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,99 [-1,19; -0,79]**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS	RR: 2,05 [1,62; 2,58] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS	RR: 3,38 [2,25; 5,06] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS	RR: 2,18 [1,67; 2,85] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS	RR: 3,68 [2,13; 6,35] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12	HR: 1,14 [0,89; 1,46] p-Wert: 0,3064	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12	HR: 1,26 [0,93; 1,71] p-Wert: 0,1361	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12	HR: 2,10 [1,63; 2,70] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12	HR: 2,02 [1,48; 2,76] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 1,87 [1,50; 2,34] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 2,44 [1,87; 3,18] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 2,82 [2,19; 3,63] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 3,10 [2,19; 4,39] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 2,85 [2,17; 3,74] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 4,19 [2,62; 6,70] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
iVMS-Schweregrad		
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer iVMS	LS-Mean: -0,21 [-0,29; -0,13] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,49 [-0,68; -0,29]**	Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen**
Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer iVMS	LS-Mean: -0,26 [-0,33; -0,18] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,65 [-0,85; -0,46]**	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline)	LS-Mean: -0,33 [-0,42; -0,24] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,70 [-0,89; -0,50]**	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
iVMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD		
Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen (bedingt durch nächtliche iVMS)	LS-Mean: -0,81 [-1,00; -0,63] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,86 [-1,06; -0,65]**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen (bedingt durch nächtliche iVMS)	LS-Mean: -0,11 [-0,14; -0,08] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,63 [-0,83; -0,44]**	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b		
Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores	LS-Mean: -5,13 [-5,94; -4,33] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-1,23 [-1,44; -1,02]**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI		
Mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores	LS-Mean: -3,32 [-4,10; -2,55] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,83 [-1,03; -0,63]**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL		
Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores[a]	LS-Mean: -0,71 [-0,86; -0,55] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,89 [-1,09; -0,68]**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Allgemeine Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 Akut		
Mittlere Veränderung des körperlichen Summenscores (PCS)[a]	LS-Mean: 2,12 [0,91; 3,34] p-Wert: **0,0006** Hedges' g: 0,36 [0,15; 0,56]	Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung des psychischen Summenscores (MCS)[a]	LS-Mean: 0,29 [-1,26; 1,84] p-Wert: 0,7142 Hedges' g: 0,04 [-0,16; 0,24]	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE		
Jegliche UE	RR: 1,13 [0,98; 1,30] p-Wert: 0,1013	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	RR: 1,63 [0,54; 4,92] p-Wert: 0,3857	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR: 4,01 [0,51; 31,80] p-Wert: 0,1883	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR; 2,88 [1,01; 8,20] p-Wert: **0,0468**	Zusatznutzen nicht belegt
UE nach SOC und PT[b]		
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 2,51 [1,39; 4,52] p-Wert: **0,0022**	Zusatznutzen nicht belegt
PT Schläfrigkeit aus SOC Erkrankungen des Nervensystems	RR: 2,84 [1,22; 6,63] p-Wert: **0,0156**	
Schwere UE nach SOC und PT		
Es traten keine schweren UE nach SOC und PT auf.		
SUE nach SOC und PT		
Es traten keine SUE nach SOC und PT auf.		

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a: Es wird nur der Gesamtscore dargestellt. Die Subscores zeigen alle Effekte in dieselbe Richtung, ohne dass ein Subscore besonders hervorsticht. Die Ergebnisse der Subscores befinden sich in 4.3.1.3.1.8 (MENQOL) 4.3.1.3.1.9 (SF-36) b: Es werden ausschließlich statistisch signifikante SOC und PT dargestellt und bewertet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Mortalität wird im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) erhoben. In der Studie OASIS-4 traten keine UE auf, die zum Tod führen.

Morbidität/Symptomatik

Die Morbidität der Patientinnen verbessert sich unter Behandlung mit Elinzanetant deutlich im Vergleich zum Kontrollarm. Dies umfasst die Reduktion der iVMS-Häufigkeit und des Schweregrads von verbleibenden iVMS, die Verbesserung der Schlafqualität, die Verringerung von VMS-assoziierten Schlafstörungen, positive Effekte auf die Schwere von Schlafstörungen, nachhaltige Langzeiteffekte auf Schlafmuster sowie die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes:

iVMS-Häufigkeit

Elinzanetant reduziert statistisch signifikant und klinisch relevant die Häufigkeit von iVMS und ermöglicht so den Patientinnen ihre alltäglichen Aktivitäten weiter auszuführen oder seltener unterbrechen zu müssen.

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bzw. moderater und schwerer iVMS** jeweils einen statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,99 [-1,19; -0,79] bzw. -1,05 [-1,26; -0,85]). Somit ergibt sich für den Endpunkt iVMS-Häufigkeit sowohl für die Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS als auch für die Häufigkeit moderater und schwerer iVMS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Bei einer Betrachtung der **partiellen Reduktion um ≥50% oder ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bzw. der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS** zeigten sich ebenfalls durchweg statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede zugunsten von Elinzanetant (RR[95%-KI] für die ≥50% Reduktion der moderaten und schweren iVMS: 2,05 [1,62; 2,58]; p-Wert: <0,0001 bzw. für die ≥50% Reduktion der milden, moderaten und schweren iVMS: 2,18 [1,67; 2,85]; p-Wert: <0,0001 und RR [95%-KI] für die ≥80% Reduktion der moderaten und schweren iVMS: 3,38 [2,25; 5,06]; p-Wert: <0,0001 bzw. für die ≥80% der milden, moderaten und schweren iVMS: 3,68 [2,13;

6,35]; p-Wert: <0,0001). Daraus ergibt sich für jede dieser Operationalisierungen jeweils ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-4 wurden zudem die **Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit milder oder moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer iVMS** bis Woche 12 erhoben. Die Ergebnisse ergaben in den Endpunkten moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer iVMS einen statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI] für ≥50% der moderaten iVMS: 2,10 [1,63; 2,70]; p-Wert: <0,0001, ≥50% der schweren VMS: 1,87 [1,50; 2,34]; p-Wert: <0,0001, ≥50% der moderaten und schweren iVMS: 2,82 [2,19; 3,63]; p-Wert: <0,0001 und für die ≥50% der milden, moderaten und schweren iVMS: 2,85 [2,17; 3,74]; p-Wert: <0,0001 bzw. HR [95%-KI] für die ≥80% der moderaten iVMS: 2,02 [1,48; 2,76]; p-Wert: <0,0001, ≥80% der schweren iVMS: 2,44 [1,87; 3,18]; p-Wert: <0,0001, ≥80% der moderaten und schweren iVMS: 3,10 [2,19; 4,39]; p-Wert: <0,0001 und für die ≥80% der milden, moderaten und schweren iVMS: 4,19 [2,62; 6,70]; p-Wert: <0,0001). Somit ergibt sich für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.**

Zusammenfassend lässt sich daher ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt iVMS-Häufigkeit ableiten.

iVMS-Schweregrad

Elinzanetant reduziert statistisch signifikant und klinisch relevant den Schweregrad von iVMS und ermöglicht so den Patientinnen ihre alltäglichen Aktivitäten weiter auszuführen oder seltener unterbrechen zu müssen.

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen bezüglich der Veränderung des Schweregrads der iVMS durchweg einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant für den Endpunkt iVMS-Schweregrad moderate und schwere iVMS (Hedges' g [95%-KI]: -0,49 [-0,68; -0,29]), für den Endpunkt iVMS-Schweregrad milde, moderate und schwere iVMS (Hedges' g [95%-KI]: -0,65 [-0,85; -0,46]) und für den Endpunkt iVMS-Schweregrad moderate und schwere iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline) (Hedges' g [95%-KI]: -0,70 [-0,89; -0,50]). Somit ergibt sich für den Endpunkt iVMS-Schweregrad moderate und schwere iVMS ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT und für den Endpunkt iVMS-Schweregrad milde, moderate und schwere iVMS und für den Endpunkt iVMS-Schweregrad moderate und schwere iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Zusammenfassend lässt sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für den Endpunkt des iVMS-Schweregrads ableiten.

iVMS und nächtliche Schlafstörungen anhand des HFDD

Elinzanetant verbessert statistisch signifikant und klinisch relevant Schlafstörungen verursacht durch nächtliche iVMS.

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung der Häufigkeit nächtlicher Aufwachphasen bzw. der Häufigkeit der Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen jeweils einen statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,86 [-1,06; -0,65] bzw. -0,63 [-0,83; -0,44]. Somit ergibt sich für die Endpunkte Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen und Häufigkeit der Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen anhand des HFDD ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Allgemeine Schlafstörungen anhand des PROMIS SD-SF-8b

Elinzanetant verbessert statistisch signifikant und klinisch relevant die allgemeinen Schlafstörungen.

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung des Gesamtscores anhand des T-Gesamtscores einen statistisch signifikanten, und auch klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -1,23 [-1,44; -1,02]). Somit ergibt sich für die Endpunkte Schlafstörungen anhand des PROMIS SD-SF-8b (Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b) T-Gesamtscores ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI

Elinzanetant reduziert statistisch signifikant und klinisch relevant die Schwere der Schlaflosigkeit.

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung des ISI-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges´ g [95%-KI]: -0,83 [-1,03; -0,63]). Somit ergibt sich für den Endpunkt Schlafstörungen anhand des ISI ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Elinzanetant führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

MENQOL

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung im MENQOL-Gesamtscore und in den einzelnen Domänen jeweils einen statistisch signifikanten und klinisch relevante Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges'g [95%-KI] des MENQOL-Gesamtscores: -0,89 [-1,09; -0,68]; Hedges'g [95%-KI] der vasomotorischen Domäne: -0,99 [-1,19; -0,78]; Hedges'g [95%-KI] der physischen Domäne: -

0,57 [-0,77; -0,37] und Hedges'g [95%-KI] der sexuellen Domäne: -0,44 [-0,64; -0,24]). Somit ergibt sich für den Endpunkt MENQOL-Gesamtscore ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

SF-36 Akut

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung des Short Form-36 (SF-36) Akut hinsichtlich des Physical Component Summary (PCS) einen statistisch signifikanten, jedoch nach Hedges' g klinisch nicht relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Hinsichtlich des Mental Component Summary (MCS) bestand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Somit ist für alle Endpunkte der allgemeinen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 Akut ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Sicherheit und Verträglichkeit

In Bezug auf die Verträglichkeit zeichnete Elinzanetant ein überzeugendes Sicherheitsprofil aus. In den Studien ergaben sich keine signifikanten Hinweise auf schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Gesamtrate UE

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen in Bezug auf die jeglichen UE (RR [95%-KI]: 1,13 [0,98; 1,30]; p-Wert: 0,1013), schweren UE (RR [95%-KI]: 1,63 [0,54; 4,92];p-Wert: 0,3857 und SUE (RR [95%-KI]: 4,01 [0,51; 31,80]; p-Wert: 0,1883) jeweils keinen statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie OASIS-4 traten keine UE auf, die zum Tod führten. In Bezug auf die UE, die zum Abbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms (RR [95%-KI]: 2,88 [1,01; 8,20]; p-Wert: 0,0468). Die Ereigniszeit-Analyse bestätigt allerdings, dass die Abbrüche hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftraten und bis zu 12 Wochen kaum weitere Ereignisse verzeichnet wurden. Es zeigten sich keine erkennbaren Muster von häufigen System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), die zum Abbruch führten.

Auch wurden keine zusätzlichen oder unerwarteten UE, die zum Therapieabbruch führten, beobachtet, die nicht im Einklang mit bereits erhobenen Daten innerhalb des über einen 52-wöchigen Beobachtungszeitraum erhobenen Elinzanetant-Studienprogramms stehen (siehe Modul 4 A).

Fazit Gesamtrate UE

Für die UE-Gesamtraten ist ein **Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT somit **nicht belegt**.

UE nach SOC und PT

Im Folgenden werden jegliche häufige UE nach SOC und PT, für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, aufgeführt.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen zu SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Placebo (RR [95%-KI]: 2,51 [1,39; 4,52]; p-Wert: 0,0022). Im Rahmen der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden wurden am Verabreichungsort verschiedene PT wie Asthenie, Erschöpfung und Fieber häufiger dokumentiert. Die Ereigniszahlen befanden sich insgesamt in einem niedrigen Bereich. Alle hier aufgeführten häufigen PT-Ereignisse waren nicht-schwer und damit gut behandelbar. Auch wies keines der PT einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf. Für den Endpunkt ergibt sich ein **Hinweis auf keinen Zusatznutzen**.

PT Schläfrigkeit aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen ein UE mit dem PT Schläfrigkeit aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten des Kontrollarms (RR [95%-KI]: 2,84 [1,22; 6,63]; p-Wert: 0,0156). Allerdings traten in der SOC der Nervensystem-Erkrankungen keine vermehrten schweren oder schwerwiegenden UE auf. Grundsätzlich handelt es sich allerdings um ein nicht-schweres UE. Außerdem wird Elinzanetant bei korrekter Einnahme am Abend verabreicht. Einschränkungen über den Tag durch Erschöpfung treten in der Regel nicht auf. Sie beeinflusste die Therapietreue nicht und führte nicht zu vermehrten Studienabbrüchen; nur bei zwei Patientinnen kam es aufgrund von Schläfrigkeit zum Therapieabbruch (siehe Tabelle 4-73). Unerwünschte Ereignisse mit PT Schläfrigkeit traten überwiegend zu Studienbeginn bis Woche 4 auf. Für den Endpunkt ergibt sich somit sich ein **Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen**.

Subgruppen

In der Gesamtschau der untersuchten Subgruppe zeigte sich über die Endpunkte hinweg lediglich eine statistisch signifikante Effektmodifikation mit gleichgerichtetem Effekt, der belegt, dass beide Patientengruppen von einer Therapie mit Elinzanetant profitieren. In der Gesamtschau aller untersuchten Subgruppen konnte somit über die Endpunkte hinweg keine Häufung von signifikanten Interaktionen für bestimmte Subgruppenmerkmale identifiziert werden. Es lässt sich kein systematisches Muster erkennen und somit kein Rückschluss auf fazitrelevante Effektmodifikatoren ziehen. In der Folge kann ein Einfluss der betrachteten Subgruppen auf den Behandlungseffekt ausgeschlossen werden.

Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Brustkrebs-Patientinnen unter endokriner Therapie entwickeln infolge der abrupten Hormonumstellung häufig therapieinduzierte (i)VMS sowie Schlafstörungen und Müdigkeit. Auch bei jüngeren Patientinnen können diese Beschwerden verstärkt auftreten und beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Dabei gelten iVMS infolge der endokrinen Therapie als besonders belastendes Symptom mit hohem Behandlungsbedarf. Trotz des hohen Leidensdrucks stehen derzeit keine wirksamen Behandlungsoptionen für dieses vulnerable Patientenkollektiv aus Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im

Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, zur Verfügung, sodass ein erheblicher therapeutischer Bedarf besteht.

Elinzanetant (Lynkuet®) ist der erste duale, nicht-hormonelle, oral einmal täglich einzunehmende Antagonist der NK1- und NK3-Rezeptoren) zur symptomatischen Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, oder die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (iVMS) und stellt somit die erste Therapieoption in diesem Anwendungsgebiet dar.

In der Studie OASIS-4 führte die Behandlung mit Elinzanetant bei Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, über den dualen Wirkmechanismus zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der iVMS-Häufigkeit, die einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** belegt. Ebenso zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Schweregrads von iVMS. Die Effekte werden als **beträchtlich** eingestuft. Somit ermöglicht Elinzanetant es den Patientinnen, wieder vollständig am Alltag teilzunehmen, ihre Aktivitäten seltener zu unterbrechen und weniger durch starkes Schwitzen eingeschränkt zu sein. Gleichzeitige belegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie erstmals eine multidimensionale statistisch signifikante Verbesserung des Schlafs. Elinzanetant verbessert statistisch signifikant und klinisch relevant die durch nächtliche iVMS verursachten Schlafstörungen (HFDD), sodass hierfür ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt. Elinzanetant verbessert außerdem statistisch signifikant und klinisch relevant allgemeine Schlafstörungen (PROMIS SD-SF-8b), was einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** darstellt. Elinzanetant reduziert darüber hinaus statistisch signifikant und klinisch relevant den Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI), was ebenfalls als **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bewertet wird. Angesichts der hohen Symptomlast und der Alltagsrelevanz der Symptomatik ist ein derartiges Studienergebnis von besonderer Bedeutung für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Elinzanetant in diesem Patientenkollektiv.

Lebensqualität

Die genannten Morbiditätsvorteile, die den Patientinnen die Rückkehr in ihren Alltag und eine erholsame Nachtruhe ermöglichen, tragen entscheidend zu einer verbesserten Lebensqualität durch Elinzanetant bei, belegt durch einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL. Die Effekte belegen einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Elinzanetant. Dies stellt bei Brustkrebs-Patientinnen mit moderaten bis schweren iVMS ein zentrales Therapieziel dar, da diese Symptome die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und die Adhärenz zur onkologischen Rezidivprophylaxe negativ beeinflussen können.

Sicherheit und Verträglichkeit

Gleichzeitig zeichnet sich Elinzanetant durch ein überzeugendes Sicherheitsprofil aus. Die unter Elinzanetant beobachteten UE waren nahezu ausschließlich als nicht-schwer einzustufen. Schwere oder schwerwiegende UE wurden nur vereinzelt und gleichermaßen in beiden

Studienarmen berichtet. Auch traten in der Studie keine UE auf, die zum Tod führten. Studienabbrüche traten, wenn überhaupt, frühzeitig auf, ohne dass ein oder mehrere spezifische Gründe erkennbar wurden. Einige UE nach SOC und PT wurden festgestellt, jedoch als nicht-schwerwiegend eingestuft und gelten daher als gut behandelbar. Auch die Ergebnisse stimmen mit den verfügbaren Daten zur Behandlung von moderaten bis schweren, mit der Menopause assoziierten iVMS überein. Im Vergleich zu den hier berichteten Ereignissen, die ebenfalls einen Beobachtungszeitraum von 52 Wochen umfassen, ergeben sich keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse (siehe Modul 4 A). Angesichts der ähnlichen Symptomatik von VMS/iVMS ist anzunehmen, dass eine Übertragbarkeit auf das Anwendungsgebiet der Behandlung von Patientinnen mit moderaten bis schweren iVMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, besteht.

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten positiven Effekte in patientenrelevanten Endpunkten der Bereiche Wirksamkeit sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich außerdem ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, für die aktuell noch keine Therapiealternative verfügbar ist.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers und Modul 4 B ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Elinzanetant zur Behandlung von

moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, im Vergleich zur einzigen aktuell gültigen zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Hintergrund

Elinzanetant (Lynkuet®) ist ein neuartiger, nicht-hormoneller, oraler, einmal täglich einzunehmender dualer Antagonist der NK1- und NK3-Rezeptoren) zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, oder die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs versursacht wurden (iVMS). Elinzanetant wirkt durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus bei dem es gezielt die Bindung sowohl von Neurokinin B als auch von Substanz P am jeweiligen NK1- bzw. NK3-Rezeptor blockiert, wodurch die Überaktivität von 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 [1-3]. 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].

Am 17.11.2025 wurde Elinzanetant von der Europäischen Kommission erstmals zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, oder die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden [6].

Patientenpopulation

Für Elinzanetant ergibt sich eine Zielpopulation von Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, und hier insbesondere für Patientinnen, 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, sowie Patientinnen mit moderaten bis schweren 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 entwickelt wurde. In diesem Modul wird die Teilpopulation B „Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden“ dargestellt. Für diese Population wurde mit Elinzanetant erstmals Evidenz generiert.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Elinzanetant. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 120 mg Elinzanetant (entspricht zwei Weichkapseln à 60 mg) einmal täglich und wird oral vor dem Schlafengehen eingenommen [6]. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich [6]. Für die Therapie mit Elinzanetant wird keine maximale Behandlungsdauer angegeben. Die Vorteile einer symptomatischen Behandlung sollten regelmäßig überprüft werden (z. B. im Rahmen der Routinevorsorge und/oder Krebsnachsorge), da der Behandlungsbedarf individuell

variieren oder sich im Laufe der Zeit ändern kann. Dabei kann auch ein Auslassversuch individuell in Betracht gezogen werden. Laut Leitlinie erfolgt die onkologische Nachsorge in den ersten drei Jahren nach Abschluss der Primärtherapie des Brustkrebses im dreimonatigen Rhythmus und im vierten und fünften Jahr wird sie im Abstand von jeweils sechs Monaten durchgeführt, sodass eine engmaschige ärztliche Betreuung der Patientinnen gewährleistet ist [7].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die vom G-BA in der formalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 12. Februar 2025 (Vorgangsnummer 2024-B-304) festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen [8], da für dieses vulnerable Patientenkollektiv derzeit keine zugelassene Behandlungsoption und damit auch kein allgemein anerkannter Therapiestandard vorhanden ist.

Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt. Die Wahl der zVT wird in Modul 3 B, Abschnitt 3.1 begründet.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant werden Ergebnisse zu Endpunkten herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ist zusammen mit der Darstellung der innerhalb der zur Bewertung herangezogenen Studien verwendeten Operationalisierung sowie mit der Begründung ihrer Validität und Patientenrelevanz in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden.

Studientyp

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elinzanetant wird auf Grundlage der Studie OASIS-4 vorgenommen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte (RCT) und multizentrische Studie. Die Studie entspricht somit der Evidenzstufe Ib (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) [9].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

In Tabelle 4-3 werden die Charakteristika von Studien dargestellt, die grundsätzlich als geeignet zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 für einen direkten Vergleich von Elinzanetant mit der zVT gesehen werden. Zur Identifikation entsprechender Studien wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien für RCT wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, der Endpunkte, der Studiendauer, des Studientyps sowie des Publikationstyps definiert.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**	**Ausschlussgrund**
Population	Patientinnen mit moderaten bis schweren induzierten VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden	Andere Anwendungsgebiete bzw. Studie an Patienten mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention	Elinzanetant gemäß Angaben in der Fachinformation (120 mg)	Andere Interventionen	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo	Andere Therapien	A3 andere Vergleichstherapie

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Abweichende Studientypen	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	A6 andere Studiendauer
Publikationstyp	Vollpublikationen oder Studienberichte, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Conference Abstracts) Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse Mehrfachpublikationen oder Publikationen, in denen keine zusätzlichen (zu bereits identifizierten Studien) Informationen berichtet werden	A7 anderer Publikationstyp
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Elinzanetant zu identifizieren, die einen Vergleich mit der vom G-BA bestimmten zVT „Beobachtendes Abwarten“ ermöglichen. Die Suche erfolgte über die Suchplattform OVID® und umfasste die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials). Für jede der Datenbanken wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt (Anhang 4-A). Alle identifizierten Quellen wurden nach den in Tabelle 4-3 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die im Zuge der beschriebenen Literaturrecherche durchsuchte CENTRAL-Datenbank enthält mitunter Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern. Auf diese Weise identifizierte Quellen wurden auf Basis des Abstracts sowie des entsprechenden Studienregistereintrages nach nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht und zunächst anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien bewertet. Da Einträge zu nutzenbewertungsrelevanten Studien selbst jedoch keine verwendbaren Vollpublikationen darstellen, wurden entsprechende Einträge im Zuge der bibliografischen Recherche ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische Recherche in Studienregistern wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Elinzanetant zu identifizieren, die einen Vergleich mit der vom G-BA bestimmten zVT „Beobachtendes Abwarten“ ermöglichen. Die Suche erfolgte in den Registern ClinicalTrials.gov sowie dem European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und dem Clinical Trials Information System (CTIS). Für jedes Register wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt (Anhang 4-B). Alle identifizierten Studienregistereinträge wurden nach den in Tabelle 4-3 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Zudem wurde die Studienergebnisdatenbank der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auf Ergebnisse zu nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht, die im Zuge der Recherche in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der systematischen Recherche in Studienregistern nach RCT mit Elinzanetant für direkte Vergleiche mit der zVT sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht

veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses *genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA umfasste eine Stichwortsuche nach „Elinzanetant“, „Lynkuet“ und „NT-814“ sowie eine Suche nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Studienregistersuche identifiziert wurden.

Gesucht wurde nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Studienregistersuche identifiziert wurden. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT)-Nummer, National Clinical Trails (NCT)-Nummer, die

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien, sofern identifiziert, werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die im Zuge der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels, Abstracts bzw. der Angaben der Registereinträge von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich der in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Die Sichtung des Volltextes erfolgte in Fällen, in denen durch den Titel/Abstract kein eindeutiger Ein- oder Ausschluss festgelegt werden konnte. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion und ggf. Miteinbeziehung einer dritten Person aufgelöst. Publikationen und Registereinträge wurden bei Relevanz in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*

– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgt zunächst endpunktübergreifend auf Basis der eingeschlossenen Studie OASIS-4 und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-

F. Die Basis hierfür bildeten die relevanten Informationen aus dem Studienbericht, aus dem Studienprotokoll und den statistischen Analyseplänen (SAP).

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt anhand folgender Aspekte:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung der Patientinnen sowie der behandelnden Personen,
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- Sonstige Aspekte.

Auf die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ wurde nicht eingegangen, da nur randomisierte Studien eingeschlossen wurden.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt anhand folgender Aspekte:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention-to-Ttreat (ITT)-Prinzips,
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung,
- Sonstige Aspekte.

Die Studie OASIS-4 wurde mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert. Auf Basis der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunkt-übergreifend (d. h. auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bereits als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie OASIS-4 erfolgt anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Dazu werden die relevanten Informationen aus Studienprotokollen (Clinical Study Protocol; CSP), statistischen Analyseplänen (SAP) und Studienberichten (Clinical Study Report; CSR) extrahiert und beschrieben. Darüber hinaus wird der Patientenfluss anhand der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende demografische, prognostische und krankheitsspezifische Merkmale zu Baseline berücksichtigt:

- Demografische Merkmale
    - Alter
    - Abstammung
    - Ethnie
    - Geografische Region
    - Gewicht
    - Körpergröße
    - Body Mass Index (BMI)
    - Raucherstatus

- Prognostische und krankheitsspezifische Merkmale
    - VMS (ja/nein)
    - Mittlere Häufigkeit der milden, moderaten und schweren iVMS
    - Mittlere Häufigkeit der moderaten und schweren iVMS
    - Insomnia Severity Index (ISI)
    - Bluthochdruck in der Anamnese
    - Hysterektomie in der Anamnese
    - Oophorektomie in der Anamnese
    - Uterus-Leiomyoms in der Anamnese
    - Anzahl der Schwangerschaften
    - Anzahl der Geburten
    - Erkrankung (vorausgegangene Brustkrebserkrankung oder hoher Risikostatus für Brustkrebs)
    - Lokalisation des Primärkrebs
    - Tumorstadium bei Erstdiagnose
    - Art der Rezidivprophylaxe der bestehenden Erkrankung (Tamoxifen oder Aromatasehemmer)
    - Zeit seit Erstdiagnose

Darüber hinaus wird die Patientendisposition mit Angabe der Gründe für einen Behandlungs- oder Studienabbruch sowie die Behandlungs- und Beobachtungsdauer berichtet. Die Begleitmedikation wird ebenfalls dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität/Symptomatik, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Die Validität und Patientenrelevanz dieser Endpunkte sind im Folgenden dargestellt. Ausführliche Operationalisierungen sind in Abschnitt 4.3.1.3 zu finden. Der Zusatznutzen von Elinzanetant wird anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte beurteilt:

- Mortalität (ohne Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet)

- Morbidität
  - Häufigkeit induzierter vasomotorischer Symptome (mittels HFDD)
  - Schweregrad induzierter vasomotorischer Symptome (mittels HFDD)
  - Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen (mittels HFDD)
  - Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen (mittels HFDD)
  - Allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b
  - Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI
  - Depressive Symptome gemessen anhand des Beck Depression Inventory-II (BDI-II)
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL
  - Allgemeine Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 Akut
- Verträglichkeit und Sicherheit

  Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Gesamtraten der UE, schwerwiegenden UE (SUE), UE nach Schweregrad, Therapieabbrüche aufgrund von UE und Todesfälle aufgrund von UE
  - UE, SUE, UE nach Schweregrad und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse
  - UE nach SOC und PT

Im Folgenden wird die primär relevante Operationalisierung angegeben sowie die Patientenrelevanz und Validität der für die Ableitung des Zusatznutzens von Elinzanetant gegenüber der zVT herangezogenen Endpunkte diskutiert.

Mortalität

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtmortalität wird ausschließlich im Rahmen der UE, das heißt UE mit Todesfolge erhoben.

Morbidität

Vasomotorische Symptome (Häufigkeit)

Operationalisierung

In der Zulassungsstudie OASIS-4 wurden die Häufigkeit der iVMS von den Patientinnen zweimal täglich mithilfe eines elektronischen Tagebuches erfasst. Neben der Anzahl der milden, moderaten und schweren Hitzewallungen, die tagsüber und nachts aufgetreten sind, wurden morgens die Anzahl der nächtlichen Aufwachphasen sowie die durch Hitzewallungen verursachten Schlafstörungen dokumentiert. Zusätzlich zur Einführung standen den Patientinnen jederzeit alle relevanten Informationen zur Verfügung, einschließlich der Definition der Schweregrade von iVMS. Sowohl während des Screenings als auch bei Bedarf im Verlauf der Studie wurden die Patientinnen im Umgang mit den Materialen geschult. Während der gesamten Studienlaufzeit wurde zudem technische Unterstützung durch die Studienzentren bereitgestellt [10].

Elektronische Tagebücher sind ein anerkanntes und bewährtes Instrument zur Erfassung der Häufigkeit und Schwere von iVMS. Sie werden nicht nur in verschiedenen Studien verwendet, sondern sind auch von den Zulassungsbehörden und dem G-BA anerkannt [11, 12]. Eine analoge Umsetzung des HFDD wurde auch in einem anderen AMNOG-Verfahren in einem übertragbaren Anwendungsgebiet (AWG) verwendet [13, 14].

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Frauen mit Brustkrebs, die eine endokrine Therapie erhalten, sind bereits kurz nach Therapiebeginn mit hormonellen Veränderungen und den daraus resultierenden iVMS konfrontiert. Die plötzlich eintretende Hormonumstellung führt zu einer besonders intensiven Ausprägung der iVMS und kann die Lebensqualität der Patientinnen erheblich beeinträchtigen, die bereits durch die Krebsdiagnose und -behandlung emotional belastet sind [15, 16]. Dies betrifft auch junge Brustkrebs-Patientinnen, bei denen die iVMS infolge der abrupten Hormonveränderung besonders ausgeprägt auftreten [17]. Auch in der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der AWMF, DKG und DKH werden Hitzewallungen und andere vegetative Regulationsstörungen als ein relevantes Problem in der klinischen Versorgung beschrieben [18]. Für die Behandlung von iVMS stehen derzeit nicht nur keine empfohlene, sondern auch keine evidenzgeprüfte wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung.

Durch die iVMS wird das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patientinnen erheblich beeinträchtigt [5, 19-25]. Zusätzlich können Schlafstörungen, Müdigkeit und allgemeines Unwohlsein auftreten, die psychische Belastungen wie Angstzustände und Depressionen nach sich ziehen können [22-25]. Durch diese Beschwerden können die betroffenen Patientinnen sowohl in ihrer sozialen Rolle als auch im Alltag stark eingeschränkt werden [26]. Häufig mindern sie die Bereitschaft, die onkologische Behandlung fortzusetzen, was den Behandlungserfolg gefährden kann [27, 28]. Hitzewallungen, die durch die endokrine Therapie

verursacht werden, stellen daher ein besonders behandlungsbedürftiges und patientenrelevantes Symptom dar. Es kann angenommen werden, dass VMS durch die Menopause in ihrer Häufigkeit und Intensität vergleichbar sind mit den induzierten VMS, die durch eine endokrine Therapie hervorgerufen werden, bzw. iVMS sind möglicherweise sogar ausgeprägter [29].

Eine Reduktion der Häufigkeit von iVMS ermöglicht es den Patientinnen somit, ihre Aktivitäten ohne ständige Unterbrechungen fortzusetzen, was sowohl im beruflichen als auch im privaten Bereich zu einer höheren Produktivität führt. Auch die sozialen Interaktionen profitieren davon; weniger Hitzewallungen tragen dazu bei, dass Frauen sich wohler fühlen und aktiver am sozialen Leben teilnehmen können, ohne sich um unangenehme Symptome sorgen zu müssen. Das Schwedische Institut für Gesundheitsökonomie (The Swedish Institute for Health Economics, IHE) schätzt den Produktivitätsverlust durch moderate bis schwere VMS in den nordischen Ländern (Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) auf 2,54 Wochen pro postmenopausaler Frau pro Jahr. Das bedeutet, dass die betroffenen Frauen 12% der Jahresarbeitszeit abwesend sind und 4-10% der Zeit in ihrer Arbeit beeinträchtigt sind [30]. Aufgrund der ähnlichen Symptomatik ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den Kontext der iVMS übertragbar sind.
Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die psychische Gesundheit. Häufige VMS sind oft mit erhöhten Stress- und Angstlevels verbunden. Angesichts der ähnlichen Symptomatik ist anzunehmen, dass eine Übertragbarkeit auf den Kontext der iVMS besteht. Eine Reduktion der Symptome kann helfen, psychische Belastungen zu verringern und das emotionale Wohlbefinden zu fördern. Darüber hinaus können Hitzewallungen die nächtliche Schlafqualität erheblich beeinträchtigen, was zu Müdigkeit, Erschöpfung, Stimmungsschwankungen und Reizbarkeit, sowie Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, Depressionen, Herzinfarkt und Schlaganfall und einem allgemeinen Rückgang der Lebensqualität führt [31-33]. Eine Reduktion der Häufigkeit von iVMS kann somit auch dazu beitragen, den Schlaf zu verbessern und die allgemeine Gesundheit zu fördern.

Insgesamt hat die Reduktion der Häufigkeit von iVMS das Potenzial, Frauen zu einem aktiveren, erfüllteren und gesünderen Leben zu verhelfen und ist damit als höchst patientenrelevant einzustufen. Die Patientenrelevanz von Hitzewallungen wurde vom G-BA in der Indikation moderater bis schwerer VMS, bei Patientinnen verursacht durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs, im Beratungsgespräch am 12. Februar 2025 bestätigt [8].

Vasomotorische Symptome (Schweregrad)

Operationalisierung

In der Zulassungsstudie OASIS-4 wurde der Schweregrad der iVMS von den Patientinnen zweimal täglich elektronisch mithilfe eines elektronischen Tagebuches (HFDD) erfasst. Neben der Anzahl der milden, moderaten und schweren Hitzewallungen, die tagsüber und nachts aufgetreten sind, wurden morgens die Anzahl der nächtlichen Aufwachphasen sowie die durch Hitzewallungen verursachten Schlafstörungen dokumentiert. Zusätzlich zur Einführung standen den Patientinnen jederzeit alle relevanten Informationen zur Verfügung, einschließlich der Definition der Schweregrade von VMS. Sowohl während des Screenings als auch bei

Bedarf im Verlauf der Studie wurden die Patientinnen im Umgang mit den Materialen geschult. Während der gesamten Studienlaufzeit wurde zudem technische Unterstützung durch die Studienzentren bereitgestellt [10].

Elektronische Tagebücher sind ein anerkanntes und bewährtes Instrument zur Erfassung der Häufigkeit und Schwere von VMS. Sie werden nicht nur in verschiedenen Studien verwendet, sondern sind auch von den Zulassungsbehörden und dem G-BA anerkannt [11, 12]. Eine analoge Umsetzung des HFDD wurde auch in einem anderen AMNOG-Verfahren in einem übertragbaren AWG verwendet [13, 14].

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Frauen mit Brustkrebs, die eine endokrine Therapie erhalten, sind bereits kurz nach Therapiebeginn mit hormonellen Veränderungen und den daraus resultierenden iVMS konfrontiert. Die plötzlich eintretende Hormonumstellung führt zu einer besonders intensiven Ausprägung der iVMS und kann die Lebensqualität der Patientinnen erheblich beeinträchtigen, die bereits durch die Krebsdiagnose und -behandlung emotional belastet sind [15, 16]. Dies betrifft auch junge Brustkrebs-Patientinnen, bei denen die iVMS infolge der abrupten Hormonveränderung besonders ausgeprägt auftreten [17]. Auch in der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der AWMF, DKG und DKH werden Hitzewallungen und andere vegetative Regulationsstörungen als ein relevantes Problem in der klinischen Versorgung beschrieben [18]. Für die Behandlung von iVMS stehen derzeit nicht nur keine empfohlene, sondern auch keine evidenzgeprüfte wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung.

Es existieren verschiedene Definitionen für den Schweregrad mit den entsprechenden Konsequenzen von Hitzewallungen für die Patientinnen. Gemäß den gängigen Definitionen, die für die U.S. Food and Drug Administration (FDA) und EMA relevant sind, wird in drei Schweregrade unterteilt [34, 35]:

- Mild: Hitzegefühl ohne Schwitzen
- Moderat: Hitzegefühl mit Schwitzen, wobei die Betroffenen ihre Aktivitäten fortsetzen können.
- Schwer: Hitzegefühl mit Schwitzen, das dazu führt, dass die Betroffenen ihre Aktivitäten einstellen müssen.

Durch die Hitzewallungen, die mit den iVMS einhergehen, wird das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patientinnen erheblich beeinträchtigt [5, 19-25]. Besonders die moderaten und schweren Formen der Hitzewallungen sind einschränkend, da sie die Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen, stark beeinträchtigen. Bei moderaten Hitzewallungen können Betroffene zwar ihre Aktivitäten fortsetzen, müssen aber häufiger Pausen einlegen, um sich abzukühlen, was grundsätzlich zu Unterbrechungen im Alltag führt. Bei schweren Hitzewallungen ist die Einschränkung noch gravierender, da die Betroffenen gezwungen sind, ihre Aktivitäten vollständig zu stoppen. Diese Unterbrechungen wirken sich nicht nur negativ

auf die Produktivität aus, sondern können auch Gefühle von Isolation und Frustration hervorrufen [22-25]. Zusätzlich können Schlafstörungen, Müdigkeit und allgemeines Unwohlsein auftreten, die psychische Belastungen wie Angstzustände und Depressionen nach sich ziehen können [22-25]. Durch diese Beschwerden können die betroffenen Patientinnen sowohl in ihrer sozialen Rolle als auch im Alltag stark eingeschränkt werden [26]. Häufig mindern sie die Bereitschaft, die onkologische Behandlung fortzusetzen, was den Behandlungserfolg gefährden kann [27, 28]. Hitzewallungen, die durch die endokrine Therapie verursacht werden, stellen daher ein besonders behandlungsbedürftiges und patientenrelevantes Symptom dar.

Eine Reduktion des Schweregrads verbleibender Hitzewallungen ist entscheidend, unter anderem für den Erfolg der endokrinen Therapie, da sie die Intensität der Symptome verringert und somit das tägliche Leben der betroffenen Frauen weniger beeinträchtigt. Mildere Hitzewallungen ermöglichen es den Frauen, ihre Aktivitäten weiterhin ohne häufige Unterbrechungen durchzuführen, was zu einer höheren Lebensqualität und Produktivität führt. Damit übereinstimmend zeigte eine Analyse unter menopausalen Frauen aus Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien und Großbritannien, dass der Grad der Beeinträchtigung von Arbeit und allgemeinen Aktivitäten durch VMS mit dem Schweregrad der Symptome anstieg. Insbesondere waren schwere VMS mit erhöhter VMS-bedingter Abwesenheit in der Arbeit sowie erhöhter Beeinträchtigung allgemeiner Aktivitäten assoziiert, während eine erhöhte Beeinträchtigung während der Arbeit wiederum mit schweren und moderaten VMS einherging [36]. Darüber hinaus kann eine Verringerung des Schweregrads auch das emotionale Wohlbefinden fördern, da weniger belastende Symptome zu weniger Stress und einer besseren psychischen Gesundheit beitragen. Angesichts der ähnlichen Symptomatik ist anzunehmen, dass eine Übertragbarkeit auf den Kontext der iVMS besteht. Diese Befunde verdeutlichen, dass bereits eine partielle Reduktion der Schwere von induzierten moderaten und schweren Hitzewallungen eine wesentliche Verbesserung für ihren Alltag bedeutet und eine erhebliche Relevanz für die betroffenen Frauen besitzt. Zudem gehen insbesondere schwere VMS auch mit vermehrten Schlafstörungen und schlafbezogenen Beeinträchtigungen sowie schlechterer Schlafqualität einher und sind in der Folge mit größeren Beeinträchtigung von Tagesaktivitäten und arbeitsbezogener Produktivität assoziiert [37]. Auch vor dem Hintergrund zeigt sich, dass bereits eine partielle Reduktion des Schweregrads der Hitzewallungen bzw. iVMS, beispielsweise von schweren auf überwiegend moderate Hitzewallungen, für die Patientinnen oft bereits erhebliche Verbesserungen mit sich bringt, da dies für die Frauen bedeutet, dass ihre Alltagsaktivitäten nicht mehr unterbrochen werden müssen.
Daher ist die Berücksichtigung der iVMS-Schweregrade zusätzlich zur Reduktion der iVMS-Häufigkeit bei der Nutzenbewertung von Therapien, wie im Fall von Elinzanetant, entscheidend, um Fortschritte in der Behandlung von Hitzewallungen angemessen zu erfassen. Die Darstellung der Reduktion des iVMS-Schweregrads als eigenständigen Endpunkt wird daher bei der Bewertung der klinischen Relevanz aus Sicht von Bayer als sinnvoll erachtet.

Die Patientenrelevanz von Hitzewallungen wurde vom G-BA in der Indikation moderate bis schwere VMS, bei Patientinnen verursacht durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs, im Beratungsgespräch am 12. Februar 2025 bestätigt [8].

Endpunkte zur Bewertung der Schlafstörungen, Schwere der Schlaflosigkeit und Schlafqualität

VMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD

Operationalisierung

Mit Hilfe des HFDD wurde die Anzahl der nächtlichen Aufwachphasen durch Hitzewallungen sowie deren Schweregrad dokumentiert, somit kann durch das HFDD der Zusammenhang der Aufwachphasen zu den iVMS hergestellt werden.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Schlafstörungen bedingt durch iVMS gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten, die in den vorliegenden Studien systematisch im Tagebuch erfasst und anhand des HFDD ausgewertet wurden. Das nächtliche Aufwachen infolge von iVMS entspricht einer schweren iVMS-Ausprägung, die den Lebensalltag der betroffenen Patientinnen stark beinträchtigen kann.

Allgemeine, unmittelbare Schlafstörungen (PROMIS SD-SF 8b)

Operationalisierung

Der zusätzlich verwendete Fragebogen PROMIS SD-SF 8b erhebt Wahrnehmungen von unruhigem Schlaf, Zufriedenheit mit dem Schlaf, erholsamem Schlaf, Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen, Dauer des Schlafs und die Schlafqualität. PROMIS ist dabei ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Vermehrte Schlafstörungen und schlechtere Schlafqualität gehen mit größeren Beeinträchtigung von Tagesaktivitäten und arbeitsbezogener Produktivität einher [37]. Der Schweregrad von VMS korreliert dabei signifikant mit dem Schweregrad der auftretenden Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen [5]. Angesichts der ähnlichen Symptomatik ist anzunehmen, dass eine Übertragbarkeit auf den Kontext der iVMS besteht. Zudem berichten viele Frauen von sehr belastenden Schlafstörungen, die offenbar weitgehend unabhängig von der Belastung durch VMS auftreten [38]. Neue Studien lassen jedoch auch einen wichtigen, direkten Einfluss der Östrogen-abhängigen Prozesse auf Schlaflosigkeit vermuten [4]. Eine NK1-Rezeptor-Blockade sollte demnach direkt und unabhängig von Verbesserungen der nächtlichen iVMS zu einer verbesserten Schaltqualität führen.

Durch die anhaltenden Symptome können sich dauerhafte Beeinträchtigungen des Schlafverhaltens und der Schlafqualität, anhaltende Müdigkeit und ein allgemeines Unwohlsein entwickeln, die zu psychischen Beeinträchtigungen wie Angstzuständen und Depressionen sowie langfristigen gesundheitlichen Schäden führen können [22-25]. Diese Beschwerden können die betroffenen Patientinnen erheblich in ihrer sozialen Rolle und im Alltag

einschränken [26]. Die beständigen Schlafstörungen können mit einer Vielzahl von gesundheitsschädlichen Folgen in Verbindung gebracht werden, darunter einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, Depressionen, Herzinfarkt und Schlaganfall [39].

Schwere der Schlaflosigkeit (ISI-Score)

Operationalisierung

Darüber hinaus ergänzt der ISI, ein etabliertes, patientenorientiertes, siebenstufiges Instrument zur Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der Schwere der Schlaflosigkeit sowie der Auswirkungen auf die Tagesfunktionen bei Erwachsenen in den letzten zwei Wochen und damit über einen längeren Zeitraum erfasst, die klinische Erfassung des Gesamtbildes. Die Bewertung erfolgt auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 bis 4. Er misst sowohl die subjektive Wahrnehmung von Schlafproblemen als auch deren Auswirkungen auf Leistungsfähigkeit, Stimmung und Lebensqualität.

Patientenrelevanz

Vermehrte Schlafstörungen und schlechtere Schlafqualität gehen mit größerer Beeinträchtigung von Tagesaktivitäten und arbeitsbezogener Produktivität einher [37].

Die anhaltenden Symptome beeinträchtigen die nächtliche Regeneration und äußern sich tagsüber in Müdigkeit, verminderter Konzentrationsfähigkeit, erhöhter Reizbarkeit und eingeschränkter Leistungsfähigkeit [22-25]. Chronischer Schlafmangel kann zusätzlich psychische Belastungen wie Angst und depressive Symptome verstärken. Wiederholte nächtliche Unterbrechungen reduzieren zudem die subjektive Schlafqualität und zwingen viele Betroffene zu Anpassungen im Tagesablauf, was soziale Aktivitäten und Lebenszufriedenheit beeinträchtigt [26].

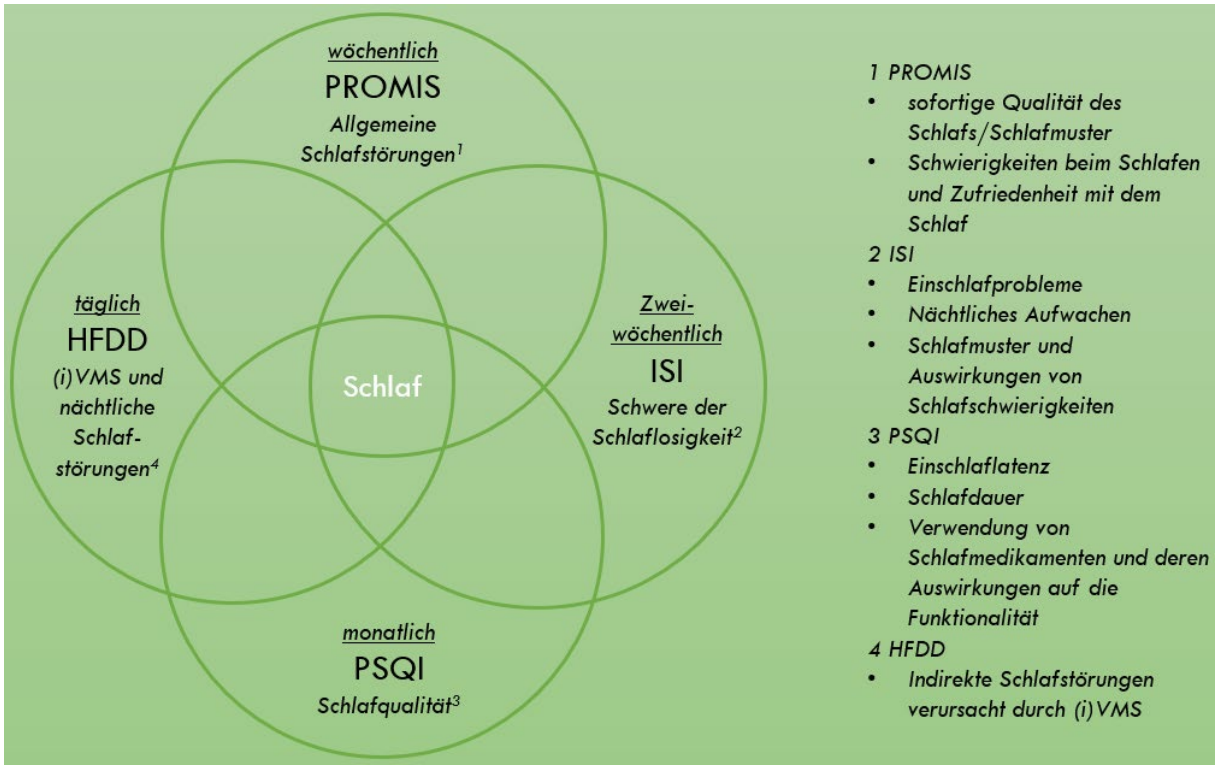


Abbildung 1: Umfassende Messinstrumente zur Erfassung der mehrdimensionalen Auswirkungen von (i)VMS auf den Schlaf: Aussagekraft entfaltet sich im Zusammenspiel seiner Facetten.

iVMS: (Induzierte) vasomotorische Symptome

Abbildung nach [40]

Frauen mit Brustkrebserkrankungen erleben unter einer Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern infolge der abrupten hormonellen Veränderungen oft bereits kurz nach Therapiebeginn durch die Behandlung bedingte iVMS. Diese verursachen ähnliche Effekte und Komplikationen wie Menopause-assoziierte VMS und können ebenfalls mit einer Beeinträchtigung der Schlafqualität sowie dem Auftreten von Schlafstörungen einhergehen.

Gerade aufgrund des vielschichtigen Zusammenspiels ist der Einsatz verschiedener Messinstrumente notwendig, um die komplexen Auswirkungen von Hitzewallungen auf den Schlaf umfassend zu erfassen. So bieten HFDD und PROMIS die Möglichkeit unterschiedliche Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich Schlafstörungen, differenziert abzubilden und zu quantifizieren. Der ISI fokussiert gezielt auf die Diagnose und Schwere von Insomnie und berücksichtigt sowohl nächtliche Symptome als auch deren Auswirkungen am Tag. Erst durch die Kombination verschiedener Instrumente kann sowohl die direkte Beeinträchtigung des Schlafs als auch die indirekte durch nächtliche iVMS oder psychische und funktionale Belastung systematisch berücksichtigt und differenziert abgebildet werden.

Die Instrumente HFDD (tägliche Erfassung), PROMIS (wöchentlich) und ISI (zweiwöchiger Zeitraum) sollten daher unbedingt komplementär nebeneinander berücksichtigt werden, da sie

sowohl unterschiedliche zeitliche Perspektiven auf das Schlafverhalten abbilden als auch die direkte oder indirekte Beeinflussung des Schlafs und der Schlafqualität erfassen. Somit kann ein umfassenderes, differenziertes Bild der schlafbezogenen Symptomatik ermöglicht werden. Die Kombination kurzfristiger und längerer Erfassungszeiträume erlaubt es, sowohl tagesaktuelle Schwankungen als auch längerfristige Veränderungen genauer zu erfassen.

Die Patientenrelevanz von Schlafstörungen und schlafbezogenen Beeinträchtigungen wurde bereits in einer übertragbaren Indikation moderater bis schwerer VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, vom G-BA bestätigt [13].

Depressive Symptome (BDI-II)

Operationalisierung

Zur Bewertung der psychischen Gesundheit und depressiver Symptome wurde in den vorliegenden Studien der BDI-II herangezogen. Als validiertes, krankheitsunabhängiges Instrument eignet sich der BDI-II zur Erfassung von Depression [41]. Der BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsinstrument und besteht aus 21 Items zur Beurteilung der Schwere einer Depression in den vergangenen zwei Wochen. Die 21 Items beziehen sich dabei auf verschiedene depressive Symptome (u. a. Traurigkeit, Pessimismus, Verlust der Freude, Selbstablehnung, Suizidgedanken oder -wünsche, Interessen- und Energieverlust).

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Frauen nach einer Brustkrebs-Erkrankung, die eine endokrine Therapie erhalten, leiden häufig unter intensiven emotionalen Belastungen, die von ständiger Angst vor einem möglichen Rezidiv, Verlustängsten und einer tiefen Unsicherheit über die eigene Gesundheit geprägt sind, was zu einem Gefühl der Verwundbarkeit und emotionalen Erschöpfung führen kann [42]. Eine durch die endokrine Therapie bedingte akute Reduktion des Hormonspiegels kann klinische Symptome hervorrufen, die den menopausalen Beschwerden bei Frauen ähneln. Die Patientinnen erfahren bedingt durch ihre Rezidivprophylaxe iVMS, Schlafstörungen, Müdigkeit und allgemeines Unwohlsein, die psychische Belastungen wie Angstzustände und Depressionen nach sich ziehen oder noch verstärken können [22-25]. Häufig mindern sie die Bereitschaft die onkologische Behandlung fortzusetzen, was den Behandlungserfolg gefährden kann [27, 28]. Zu den weiteren häufigen Symptomen zählen innere Anspannung, Unzufriedenheit und negative Selbstwahrnehmung, Erschöpfung und Antriebslosigkeit, Nervosität, Launenhaftigkeit, Ängstlichkeit, Gereiztheit oder Aggressivität.

Studien zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit Depressionen zu erleiden dabei auf eine Reihe von Faktoren zurückgeführt werden kann, darunter Beschwerden durch somatische Symptome im Zusammenhang mit dem Übergang (insbesondere iVMS), psychosoziale Stressoren, unzureichende soziale Unterstützung, Gesundheitsverhalten, Lebensstil, soziodemografische Merkmale und klinische Depressionen in der Vorgeschichte [43, 44]. Depressive Symptome, Depressionen und Ängste sind häufige Symptome, welche Brustkrebs-Patientinnen, die sich unter einer adjuvanten endokrinen Therapie befinden sowie Frauen in den Wechseljahren stark

in ihrem Alltag und ihrer sozialen Rolle einschränken. Die Erfassung mittels des BDI-II ist daher als patientenrelevant einzustufen.

Der G-BA hat den BDI-II in verschiedenen Indikationen im Rahmen von Nutzenbewertungen berücksichtigt [45, 46].

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Operationalisierung

Der European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D VAS) ist ein standardisierter, validierter und anerkannter Fragebogen zur Erfassung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes und Messung der krankheitsübergreifenden Lebensqualität [47, 48]. Das Messinstrument besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS). Im ersten Teil beantworten die Patientinnen Fragen zu den fünf Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Im zweiten Teil quantifizieren die Patientinnen ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer Visuellen Analogskala (VAS). Die VAS ist hierbei eine von 0 bis 100 reichende, vertikale Skala (0=schlechtester vorstellbarer Zustand, 100=bester vorstellbarer Zustand) zur Erfassung des Gesundheitszustandes.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand ist von direkter und hoher Relevanz, da er Aufschluss darüber gibt, wie das derzeitige Befinden einer Patientin ist. Somit bezieht sich der Gesundheitszustand nicht nur auf die rein physischen Funktionsebenen, sondern wird um die psychische und soziale Komponente erweitert. Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit einer Patientin entsprechend ihrer eigenen Beurteilung dar. Im Sinne der Berücksichtigung des Gesundheitszustandes der Patientinnen im Rahmen der Nutzenbewertung ist EQ-5D VAS ein patientenrelevanter Endpunkt. Der G-BA hat in mehreren Verfahren die EQ-5D VAS als validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Messung des Gesundheitszustandes anerkannt [49-51].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität (MENQOL)

Operationalisierung

Der Menopause-specific Quality of Life (MENQOL)-Fragebogen erfasst die Lebensqualität anhand von 29 Items, die das Auftreten von Wechseljahresbeschwerden, wie zum Beispiel VMS, sowie iVMS und deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vergangenen Woche bewerten [52]. Die Items bewerten vier Bereiche der Symptome und Funktionsfähigkeit: VMS, psychosoziale Funktionsfähigkeit, körperliche Funktionsfähigkeit und sexuelle Funktionsfähigkeit. Für jedes Item gibt die Patientin an, ob sie das Symptom erlebt hat (ja/nein). Wenn sie Ja auswählen, bewerten sie anhand einer sechsstufigen verbalen

Deskriptorskala, wie sehr sie von dem Symptom gestört wurden, mit Antwortoptionen von 0 "überhaupt nicht gestört" bis 6 "extrem gestört". Basierend auf den einzelnen Antworten werden Item-Scores, Domain-Scores und ein MENQOL-Gesamtscore berechnet. Höhere Werte weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung hin.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 zu finden.

Patientenrelevanz

Die MENQOL wird häufig in klinischen Studien zu Wechseljahresbeschwerden oder ähnlichen Symptomatiken wie induzierten VMS eingesetzt [53, 54]. Im Beratungsgespräch empfahl der G-BA die Nutzung eines krankheitsspezifischen Fragebogens zur Bewertung der Lebensqualität [8]. So wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität, gemessen anhand der MENQOL, bereits vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [13].

Lebensqualität (SF-36 Akut)

Operationalisierung

Der Short Form-36 (SF-36) Akut (Version 2) ist ein standardisierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitlichen Lebensqualität von Patientinnen und berücksichtigt dabei psychische, soziale und körperliche Aspekte [55]. Er besteht aus insgesamt 36 Items, die acht verschiedenen Gesundheitsdimensionen zugeordnet werden. Aus diesen lassen sich zwei übergeordnete Summenscores ableiten: der körperliche Gesundheitsstatus PCS und der psychische Gesundheitsstatus MCS. Die acht Domänen des SF-36 umfassen folgende Bereiche: körperliche Funktionsfähigkeit (Physical Functioning, PF), Einschränkungen durch körperliche Probleme (Role-Physical, RP), Schmerzempfinden (Bodily Pain, BP), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (General Health, GH), Vitalität (Vitality, VT), emotionale Rollenfunktion (Role-Emotional, RE), soziale Funktionsfähigkeit (Social Functioning, SF) und psychisches Wohlbefinden (Mental Health, MH). Die Bewertung der einzelnen Items erfolgt auf einer Skala von 0 (sehr schlechter Gesundheitszustand) bis 100 (sehr guter Gesundheitszustand). Der SF-36 ist ein generisches, indikationsübergreifendes und validiertes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [55]. Der SF-36 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und vom G-BA akzeptiert [56-58].

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 zu finden.

Patientenrelevanz

Die durch den SF-36 gemessene Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant einzustufen [59]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus Patientensicht umfasst sowohl das körperliche als auch das psychische Wohlbefinden im Kontext der Erkrankung und stellt eine zentrale patientenrelevante Zielgröße bei der Bewertung medizinischer Behandlungsansätze dar. Zudem empfahl der G-BA im Beratungsgespräch die

Verwendung eines generischen Instruments zur Messung der Lebensqualität, vorzugsweise den SF-36 [8]. Während der MENQOL spezifische, Menopausen-bezogene Aspekte der Lebensqualität abbildet, erfasst der SF-36 Akut ergänzend die allgemeinen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Verträglichkeit und Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Als UE werden Ereignisse berücksichtigt, die während oder bis zu drei Tage nach einer vorübergehenden Unterbrechung oder der dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung auftraten oder sich verschlechterten.

Folgende Gesamtraten wurden berichtet:

- Jegliche UE
- SUE
- Schwere UE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- Todesfälle aufgrund von UE
- Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- UE, die zum Therapieabbruch führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Hinzu kamen häufige UE nach SOC und PT.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen der Zulassungsstudien sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 enthalten.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten. In § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV ist die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanter therapeutischer Effekt genannt [9, 59, 60].

Primäre statistische Auswertungen

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)

In der Studie OASIS-4 schließt das FAS alle randomisierten Patientinnen ein.

Das FAS wird zur Berechnung der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen und die Patientinnen werden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert.

Safety Analysis Set (SAF)
In der Studie OASIS-4 schließt das SAF alle randomisierten Patientinnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Das SAF wird zur Berechnung der Begleitmedikation und der UE. Die Analyse erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

Stetige Analysen
Für Endpunkte, für die der Verlauf bzw. für Endpunkte, für die die Veränderung zu Baseline über den gesamten Studienverlauf analysiert werden sollte (iVMS-Häufigkeit, iVMS-Schweregrad, Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD, PROMIS SD-SF-8b, ISI, BDI-II, EQ-5D VAS, MENQOL und SF-36), wurden Analysen mittels gemischter Modelle mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) verwendet und die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, der Mittelwert mit Standardabweichung (Standard Deviation, SD) zu Studienbeginn Baseline) sowie das Least Square (LS)-Mean jeder Behandlungsgruppe dargestellt. Der Behandlungseffekt wurde durch die Mittelwertsdifferenz (LS-Mean Difference) zwischen den Behandlungsgruppen mit Standardfehler (Standard Error, SE) und 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie dem p-Wert ermittelt und bewertet. Die Beurteilung der klinischen Relevanz wurde anschließend anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMWD, Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2 überprüft.

Das MMRM-Modell umfasste jeweils die Faktoren Baseline-Wert, Stratifizierungsvariable, Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung sowie Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit. Als Stratifizierungsvariable wird bei den Wirksamkeitsendpunkten die Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer) verwendet. Für die Berechnung wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Fehlende Werte werden im MMRM-Modell nicht imputiert, sondern implizit durch die Modellstruktur behandelt, unter der Annahme, dass die Daten Missing at Random (MAR) sind.

Die vorgelegten Analysen weichen in einzelnen Punkten von der im SAP präspezifizierten Vorgehensweise ab. In der präspezifizierten Auswertung wurden lediglich die Wochen 1, 4, 8 und 12 als kategoriale Variable in das Modell einbezogen. Fehlende Messwerte während der fortgesetzten randomisierten Behandlung wurden als MAR angenommen. Intermittierende fehlende Werte, einschließlich fehlender Baseline-Werte, wurden mittels Markow-Chain-Monte-Carlo (MCMC)-basierter multipler Imputation geschätzt, sofern mindestens zwei der vier Postbaseline-Werte (Wochen 1, 4, 8 und 12) vorlagen.

In den Studien wurde jedoch ein deutlich umfangreicherer Datensatz erhoben, da Daten z. B. zu VMS bis Woche 12 täglich dokumentiert wurden. Vor diesem Hintergrund wurden für die AMNOG-Analysen alle verfügbaren Daten bis Woche 12 kontinuierlich in das Modell einbezogen, sofern ein Baseline-Wert und mindestens ein Postbaseline-Wert bis zum letzten Erhebungszeitpunkt vorlagen. Auf Imputationsverfahren wurde dabei verzichtet. Die

Kovariablen und die Modellstruktur entsprachen der präspezifizierten Analyse; lediglich die Einbindung der Zeitvariable erfolgte in den AMNOG-Analysen stetig anstelle der kategorialen Einbindung einzelner Wochen. Diese Vorgehensweise der Einbindung aller verfügbaren Daten wird als zweckmäßiger angesehen, da es keinen Informationsverlust verursacht.

Binäre Analysen

Für die binären Endpunkte (iVMS-Häufigkeit, unerwünschte Ereignisse) werden die Anzahl der Studienteilnehmerinnen sowie der Anteil der Teilnehmerinnen mit Ereignissen in jeder Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt. Die relevanten Ereignisse der Patientinnen während des Erhebungszeitraums werden mit einem generalisierten linearen Modell (GLM) analysiert. Zur Berechnung werden entweder die Mantel-Haenszel-Methode oder die Logit-Methode verwendet (im Fall von 0 Ereignissen). Die Ergebnisse werden als relative Risiken (RR), Odds Ratios (OR) und Risikodifferenzen (RD) dargestellt, jeweils mit 95%- KI und dem zweiseitigen p-Werten des RR, berechnet durch den Wald-Test mittels Normalverteilungsapproximation. Als Stratifizierungsvariable wird bei den Wirksamkeitsendpunkten die Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer) verwendet. Fehlende Werte zum jeweiligen Analysezeitpunkt werden als „Nicht-Responder“ gewertet.

Ereigniszeit-Analysen

Für die Endpunkte iVMS-Häufigkeit, UE, die zum Therapieabbruch führten und das PT Schläfrigkeit, die jeweils die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses von Interesse betrachten, wurde jeweils tabellarisch die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmerinnen mit einem Ereignis, die Ereignisrate sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben und anschließend anhand eines adjustierten Cox-Regressionsmodells ausgewertet. Der Adjustierungsfaktor ist die Stratifizierungsvariable Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer). Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des Hazard Ratios (HR) und zugehörigen 95%-KI und des zweiseitigen p-Wertes, dargestellt. Mediane Ereigniszeiten werden über die Kaplan-Meier-Methode (Brookmeyer und Crowley) aufgezeigt. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Ereigniszeit-Analysen für die Responder-Analysen berücksichtigen nicht nur, ob eine Patientin eine Verbesserung erfuhr, sondern auch wann diese eintritt. Die Einbeziehung des Endpunkts ermöglicht es, Unterschiede in der Geschwindigkeit der Symptomkontrolle zwischen den Therapiearmen zu zeigen. Gerade bei belastenden Symptomen, wie den iVMS, stellt nicht nur die Verbesserung der Symptome, sondern auch wann die Verbesserung eintritt, einen patientenrelevanten Nutzen dar.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum

eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9,5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine relevante Studie vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Im Allgemeinen dienen Sensitivitätsanalysen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren, wie z. B. der Wahl der Analysepopulation, des statistischen Modells oder der Stratifizierung statistischer Modelle. Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen der in dieser Nutzenbewertung berücksichtigten Studie durchgeführt wurden, bestätigen die Robustheit der Ergebnisse und sind im Studienbericht zu finden. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden neben der Gesamtzahl aller unerwünschten Ereignisse auch die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (PT Östrogenmangel, PT menopausale Symptome, PT nächtliche Schweißausbrüche, PT Hitzegefühl, PT Hitzewallung und PT Wärmegefühl) als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Subgruppenanalysen dienen der Überprüfung der Konsistenz der Behandlungseffekte über potenzielle Effektmodifikatoren hinweg. Die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppen werden im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

Tabelle 4-4: Relevante Subgruppen

Subgruppe	**Subgruppenkategorien/Stratifizierungsfaktoren**
Geografische Region[a]	Nordamerika Rest der Welt
Art der Rezidivprophylaxe	Tamoxifen Aromatasehemmer
a: Post-hoc Definition: Die Aufnahme dieser Subgruppenkategorie erfolgte, um eine konsistente Vorgehensweise mit den Studien aus dem AWG A zu gewährleisten. Allerdings wurde die Subgruppenanalyse für Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen in der Kategorie Nordamerika nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung werden die vom G-BA geforderten Subgruppenanalysen dargestellt. Allerdings kann die Subgruppe „Geschlecht“ in den vorliegenden Studien nicht untersucht werden, da nur weibliche Patientinnen in die Studien eingeschlossen wurden. Auf eine altersbezogene Subgruppenanalyse wurde verzichtet, da Aromatasehemmer grundsätzlich vermehrt bei älteren Patientinnen eingesetzt werden. Dieser Aspekt ist daher bereits durch die Subgruppenanalyse Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen versus Aromatasehemmer) abgedeckt. Art der Rezidivprophylaxe ist eine Stratifizierungsvariable und daher als Subgruppenkategorie gefordert. Die weitere präspezifizierte Stratifizierungsvariable bestehende Erkrankung (Patientinnen mit Brustkrebs versus Patientinnen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs) wurde aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen in einer Kategorie nicht berücksichtigt.

Um eine konsistente Vorgehensweise mit den präspezifizierten Subgruppenkategorien der Studien aus dem Anwendungsgebiet A zu gewährleisten, wurde die Subgruppe Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) untersucht. Allerdings wurde aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen in der Kategorie Nordamerika keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Studie wurde ausschließlich in Europa, Kanada und Israel durchgeführt, sodass keine erheblichen regionalen Unterschiede zu erwarten sind. Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wird darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patientinnen in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten ist. Die Auswertung der Krankheitsschwere im Rahmen einer Subgruppenanalyse war nach klinisch sinnvollen Parametern nicht möglich. Die Patientinnen werden durch eine AET abrupt in einen hormonellen Zustand versetzt, der bezüglich der Belastung mit einem menopausalen Status vergleichbar ist, wodurch eine ähnliche Situation wie in Anwendungsgebiet A entsteht. Obwohl eine partielle Reduktion für

Patientinnen von z.B. moderaten oder schweren iVMS eine spürbare und relevante Verbesserung darstellt, ist stets eine ganzheitliche Betrachtung erforderlich. Daher kann weder eine Subgruppeneinteilung nach einer Unterscheidung zwischen schweren und moderaten iVMS, noch die Festlegung einer bestimmten Anzahl von iVMS auf jeden Kontext übertragen werden. Nach deutschen Leitlinien gibt es diesbezüglich außerdem keine Vorgaben [18, 26]. Eine Subgruppenkategorisierung über ein objektivierbares Kriterium ist somit nicht möglich. Für die weiteren gemäß dem Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppen sind keine Effektmodifikationen zu erwarten. Aus diesem Grund wurde nach der aktuellen Modulvorlage auf eine Darstellung verzichtet.

Subgruppenanalysen werden für die Hauptanalyse der jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Für ergänzend dargestellte Endpunkte und Analysen, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Es werden Analysen für die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppen durchgeführt, sofern pro Subgruppenkategorie mindestens zehn Patientinnen umfasst sind und im Falle binärer Daten zusätzlich mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Weiterhin werden Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT nur dann durchgeführt, wenn für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikatoren erfolgte anhand von Interaktionstermen. Dazu wurden die Behandlung, die Subgruppe selbst sowie der Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppe in das jeweilige statistische Modell (MMRM für stetige Analysen, GLM für binäre Analysen und Cox-Proportional-Hazard-Modell für Ereigniszeitanalysen) der primären Analyse aufgenommen. Liegt eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert<0,05) vor, werden für den entsprechenden Endpunkt die Ergebnisse getrennt nach Subgruppenkategorien in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt. Alle weiteren Subgruppenanalysen finden sich im Anhang 4-G.

Die Randomisierung in klinischen Studien dient dazu, die Ausgangsmerkmale zwischen den Behandlungsgruppen auszugleichen. Wenn die Subgruppenvariable jedoch nicht für die Randomisierung genutzt wird, kann eine ausgewogene Verteilung innerhalb der Subgruppen nicht sichergestellt werden. Dies kann zu einer Über- oder Unterrepräsentation bestimmter Baseline-Variablen führen und die Ergebnisse des Behandlungsvergleichs beeinflussen. Zudem kann die Unterteilung der Patientinnen in Subgruppen kleine Stichprobengrößen und wenige Ereignisse pro Kategorie zur Folge haben. Daher sollten die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Vorsicht betrachtet werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SWITCH-1	nein	nein[a]	abgeschlossen	Behandlung: 12 Wochen	**Prüfintervention** Elinzanetant 120 mg einmal täglich oral

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				placebokontrollierte Behandlungsphase Nachbeobachtungs-phase: 4 Wochen	**Vergleichstherapie** Placebo
OASIS-1	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 12 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase 14 Wochen nicht kontrollierte Verlängerungspha-se mit Elinzanetant Nachbeobachtungs-phase: 4 Wochen	**Prüfintervention** Elinzanetant 120 mg einmal täglich oral **Vergleichstherapie** Placebo
OASIS-2	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 12 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase 14 Wochen nicht kontrollierte Verlängerungspha-se mit Elinzanetant Nachbeobachtungs-phase: 4 Wochen	**Prüfintervention** Elinzanetant 120 mg einmal täglich oral **Vergleichstherapie** Placebo
OASIS-3	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 52 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase Nachbeobachtungs-phase: 4 Wochen	**Prüfintervention** Elinzanetant 120 mg einmal täglich oral **Vergleichstherapie** Placebo
OASIS-4	ja	ja	laufend	Teil A: Elinzanetant: 26 Wochen Placebo/ Elinzanetant: 12/14 Wochen Davon 12 Wochen randomisiert und placebokontrolliert Teil B: Elinzanetant: 26 Wochen Teil C: Elinzanetant: 2 Jahre Nachbehandlung/ Follow-up:	**Prüfintervention** Elinzanetant 120 mg einmal täglich oral **Vergleichstherapie** Placebo

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				4 Wochen	
NIRVANA	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 12 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase Nachbeobachtungs-phase: 4 Wochen	**Prüfintervention** Elinzanetant 120 mg einmal täglich oral **Vergleichstherapie** Placebo
RELENT-1	nein	nein[a]	abgeschlossen	Behandlung: 4 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase	**Prüfintervention** Elinzanetant 50/100/150/300 mg einmal täglich oral **Vergleichstherapie** Placebo

a: Der Sponsor dieser Studie ist NeRRe Therapeutics Ltd.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 19. Januar 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
SWITCH-1	Andere Studienpopulation
OASIS-1	Andere Studienpopulation
OASIS-2	Andere Studienpopulation
OASIS-3	Andere Studienpopulation
NIRVANA	Andere Studienpopulation
RELENT-1	Andere Studienpopulation und andere Dosierung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 19. Januar 2026 durchgeführt. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL ergab insgesamt 145 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=53) verblieben 92 Treffer, die von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß den in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet wurden. Auf Ebene der Abstracts wurden 86 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für die verbliebenen 6 Publikation wurde jeweils

der Volltext gesichtet. Es wurden 5 Publikationen ausgeschlossen, somit verblieb 1 relevante Publikation (siehe Abbildung 2).

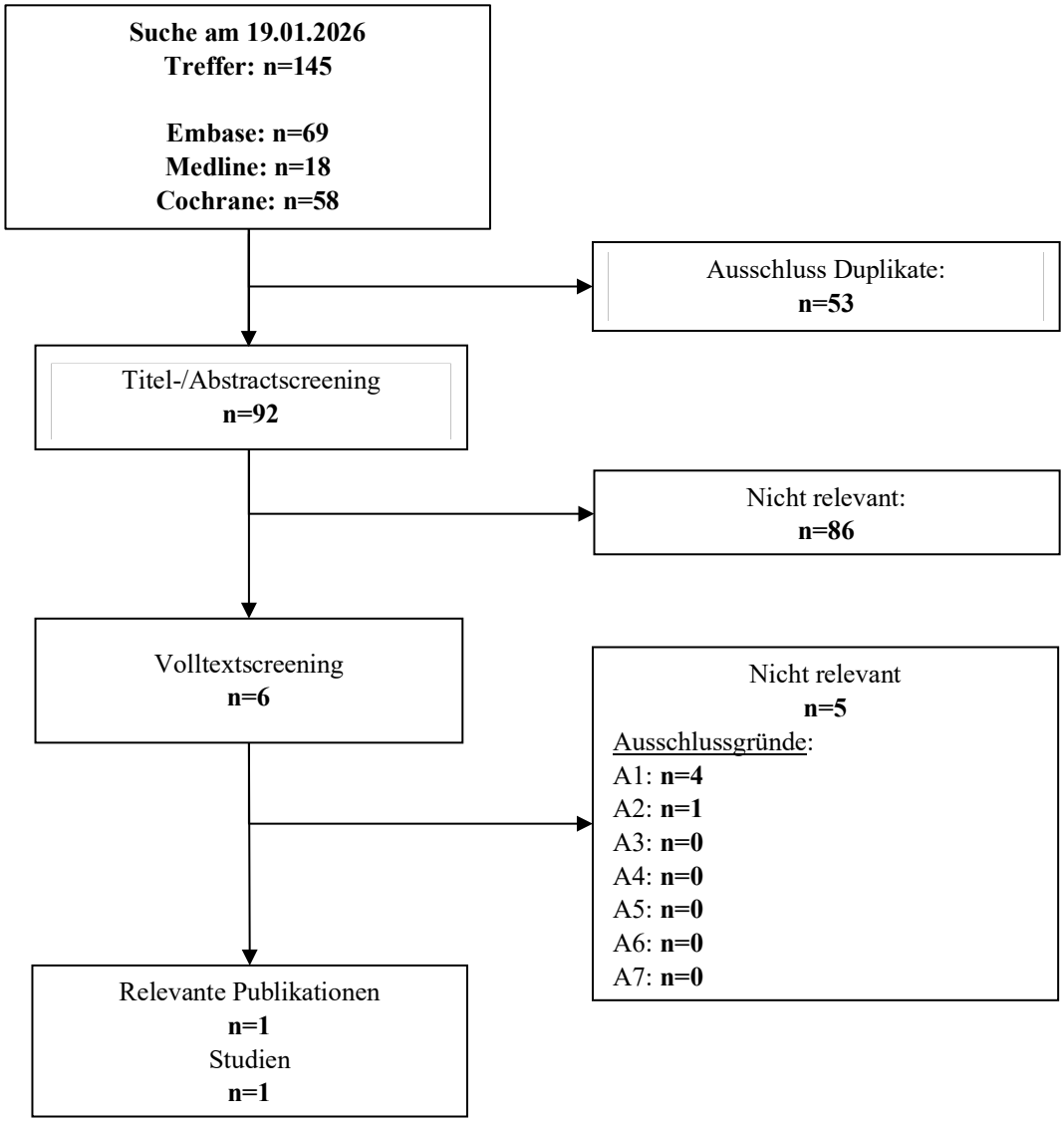


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht

über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
OASIS-4	NCT 05587296 [61] EudraCT 2022-000095-18 [62] CTIS 2023-508265-33-00 [63]	ja	ja	laufend[b]

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Der placebokontrollierte Teil der Studie ist bereits abgeschlossen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 19. Januar 2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei

an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie OASIS-4 erfolgte am 19. Januar 2026 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- OASIS 4
- OASIS-4
- OASIS4
- NCT05587296
- 2022-000095-18

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie OASIS-4 (siehe Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
OASIS-4	keine	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 19. Januar 2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
OASIS-4	**ja**	**ja**	**nein**	**ja** [64]	**ja** [61-63]	**ja** [65]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
OASIS-4	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie	Frauen mit moderaten bis schweren iVMS induziert durch eine adjuvante endokrine Therapie mit oder mit hohem Risiko für hormonrezeptor-positiven Brustkrebs	Elinzanetant (n=316) Placebo/ Elinzanetant (n=158)	Screening: ca. 6 Wochen Teil A[a]: Elinzanetant: 26 Wochen Placebo/ Elinzanetant: 12/14 Wochen Davon 12 Wochen randomisiert und placebokontrolliert Teil B: Elinzanetant: 26 Wochen Teil C: Elinzanetant: 2 Jahre Nachbehandlung/ Follow-up: 4 Wochen	97 Studienzentren in Kanada, Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Kasachstan, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien, Vereinigtes Königreich Teil A: 14.10.2022 bis 30.04.2024 Teil B 31.04.2024 bis 14.11.2024 Teil C: ist laufend	**Primäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 **Key-Sekundäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline über die Zeit **Patientenrelevante**

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						explorative Endpunkte: Anteil der Patientinnen mit mindestens 50%-Verringerung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS zu Woche 12 Zeit bis zum Ansprechen der Behandlung Absolute Werte und Veränderungen des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores Absolute Werte und Veränderungen des MENQOL-Gesamtscores Absolute Werte und Veränderungen des ISI-Gesamtscores Absolute Werte und Veränderungen der EQ-5D VAS Absolute Werte und Veränderungen der einzelnen Domänen und des PCS und des MCS im SF-36 Akut Absolute Werte und Veränderungen des BDI-II-Gesamtscores

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Sicherheit
a: Für die Nutzenbewertung wird sich auf die 12-wöchige placebokontrollierte Phase der OASIS-4 konzentriert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Elinzanetant**	**Kontrolle**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
OASIS-4	Elinzanetant 120 mg (täglich 2 Weichkapseln à 60 mg)	Placebo (täglich zwei Weichkapseln) gefolgt von Elinzanetant 120 mg (täglich 2 Weichkapseln à 60 mg)	Keine Dosisanpassung von Elinzanetant erlaubt Die zuvor gestartete adjuvante endokrine Therapie sollte fortgeführt werden, für mindestens 12 Wochen. Nicht erlaubt vom angegebenen Zeitpunkt an bis eine Woche nach Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikation: Ab einer Woche vor Baseline: Vaginale hormonelle Produkte (Ringe, Cremes, Gele) Ab 4 Wochen vor Baseline: Transdermale Östrogen-Therapie allein oder in Kombination mit Progestin Ab 8 Wochen vor Baseline: Orale Östrogen- und/oder Progestin-Therapie, intrauterine Progestin-Therapie Ab 12 Wochen vor Baseline: Progestin-Implantate und injizierbare Östrogen-Monotherapie Ab 24 Wochen vor dem Baseline-Besuch: Östrogen-Pellet-Therapie oder Progestin-injizierbare Medikamente Ab 12 Wochen vor Baseline: Adjuvante endokrine Therapie, außer Tamoxifen, Aromatasehemmer oder GnRH-Analoga (z. B. CDK 4/6-Inhibitor, Toremifen, Fulvestrant). Die Patientin darf nach 12 Wochen Studienmedikation (d. h. nach dem Ende der placebokontrollierten Periode) auf CDK 4/6-Inhibitoren umsteigen (außer bei solchen, die starke CYP3A4-Hemmer sind). Ab 4 Wochen vor Baseline-Besuch: Antidepressiva. Ab einer Woche vor Baseline: CYP3A4-Substrate mit einem engen therapeutischen Fenster. Ab 2 Wochen vor Baseline: Starke oder moderate CYP3A4-Hemmer Ab 4 Wochen vor Baseline: Starke oder moderate CYP3A4-Induktoren Ab einer Woche vor Baseline: P-Glykoprotein-Hemmer
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OASIS-4	**Elinzanetant N=316**	**Placebo N=158**
Demografische Merkmale		
Alter (Jahre)		
MW (SD)	50,8 (7,5)	51,5 (6,7)
Median (Min-Max)	51,0 (28,0-70,0)	52,0 (32,0-67,0)
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
<40	23 (7,3)	7 (4,4)
40-49	106 (33,5)	47 (29,7)
50-59	148 (46,8)	87 (55,1)
60-65	28 (8,9)	14 (8,9)
>65	11 (3,5)	3 (1,9)
Abstammung, n (%)		
Weiß	278 (88,0)	140 (88,6)
Schwarz oder afro-amerikanisch	6 (1,9)	1 (0,6)
Asiatisch	1 (0,3)	1 (0,6)
Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	2 (0,6)	1 (0,6)
Nicht berichtet	29 (9,2)	15 (9,5)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	7 (2,2)	5 (3,2)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	289 (91,5)	143 (90,5)
Nicht berichtet	20 (6,3)	10 (6,3)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	2 (0,6)	2 (1,3)
Rest der Welt	314 (99,4)	156 (98,7)
Gewicht (kg)		
MW (SD)	71,4 (12,56)	72,6 (13,64)
Median (Min-Max)	69,0 (46,5-110,0)	71,0 (41,3-111,0)
Körpergröße (cm)		
MW (SD)	165,5 (6,49)	164,6 (6,18)
Median (Min-Max)	166,0 (149,0-184,0)	165,0 (146,8-180,0)
BMI (kg/m^2)		
MW (SD)	26,1 (4,6)	26,8 (4,7)
Median (Min-Max)	25,4 (18,1-38,7)	26,4 (17,2-40,0)

Studie OASIS-4	**Elinzanetant N=316**	**Placebo N=158**
BMI kategorisiert (kg/m^2), n (%)		
<18,5	2 (0,6)	2 (1,3)
18,5 bis <25	145 (45,9)	61 (38,6)
25-<30	111 (35,1)	60 (38,0)
≥30	58 (18,4)	35 (22,2)
Raucherstatus, n (%)		
Raucherin	44 (13,9)	17 (10,8)
Ehemalige Raucherin	71 (22,5)	33 (20,9)
Nicht-Raucherin	201 (63,6)	108 (68,4)
Prognostische und krankheitsspezifischen Merkmale		
iVMS, n (%)		
Ja	316 (100,0)	158 (100,0)
Nein	0	0
Mittlere Häufigkeit der milden, moderaten und schweren iVMS		
MW (SD)	14,0 (8,45)	14,2 (7,55)
Median (Min-Max)	12,3 (4,5-87,6)	12,3 (3,5-50,4)
Mittlere Häufigkeit der moderaten und schweren iVMS		
MW (SD)	11,4 (6,9)	11,5 (6,4)
Median (Min-Max)	9,9 (3,8-85,0)	9,7 (3,5-39,8)
ISI n (%)		
Keine klinisch relevante Schlaflosigkeit/Subklinische Schlaflosigkeit (0-14)	107 (33,9)	57 (36,1)
Moderate Schlaflosigkeit (15-21)	154 (48,7)	73 (46,2)
Schwere Schlaflosigkeit (22-28)	52 (16,5)	25 (15,8)
Fehlend	3 (0,9)	3 (1,9)
Bluthochdruck, n (%)		
Ja	58 (18,4)	22 (13,9)
Nein	258 (81,6)	136 (86,1)
Hysterektomie, n (%)		
Ja	44 (13,9)	19 (12,0)
Nein	272 (86,1)	139 (88,0)
Oophorektomie, n (%)		
Ja	50 (15,8)	15 (9,5)
Nein	266 (84,2)	143 (90,5)

Studie OASIS-4	**Elinzanetant N=316**	**Placebo N=158**
Uterus-Leiomyom, n (%)		
Ja	16 (5,1)	8 (5,1)
Nein	300 (94,9)	150 (94,9)
Anzahl der Schwangerschaften		
MW (SD)	1,9 (1,3)	1,8 (1,5)
Median (Min-Max)	2,0 (0,0-6,0)	2,0 (0,0-8,0)
Anzahl der Geburten		
MW (SD)	1,5 (1,1)	1,5 (1,1)
Median (Min-Max)	2,0 (0,0-5,0)	2,0 (0,0-5,0)
Erkrankung, n (%)		
Vorausgegangene Brustkrebserkrankung	315 (99,7)	158 (100,0)
Hoher Risikostatus für Brustkrebs	1 (0,3)	0 (0,0)
Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)	N=315	N=158
MW (SD)	2,7 (1,7)	2,5 (1,5)
Median (Min-Max)	2,3 (0,3-10,9)	2,0 (0,5-8,3)
Lokalisation des Primärkrebs, n (%)		
Brust	300 (94,9)	156 (98,7)
Nippel	15 (4,7)	2 (1,3)
Fehlend	1 (0,3)	0 (0,0)
Tumorstadium, n (%)		
Stadium 0	8 (2,5)	8 (5,1)
Stadium I	159 (50,3)	71 (44,9)
Stadium II	127 (40,2)	67 (42,4)
Stadium III	21 (6,6)	12 (7,6)
Fehlend	1 (0,3)	0 (0,0)
Art der Rezidivprophylaxe, n (%)		
Tamoxifen	175 (55,4)	90 (57,0)
Aromatasehemmer	141 (44,6)	68 (43,0)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation – Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OASIS-4	**Elinzanetant n (%)**	**Placebo n (%)**
Einwilligungserklärung unterschrieben	758	
Nicht randomisiert	284 (37,5)	
Primäre Gründe:		
Lost-to-follow-up	1 (0,1)	
Andere	1 (0,1)	
Protokollverletzungen	1 (0,1)	
Screeningfehler[a]	244 (32,2)	
Entscheidung der Patientin	37 (4,9)	
Randomisiert	316 (100,0)	158 (100,0)
Behandelt	315 (99,7)	158 (100,0)
Studie abgeschlossen (Part A und Part B)	262 (82,9)	133 (84,2)
Therapieabbruch aber Nachbehandlung oder Follow-up-Visite abgeschlossen	19 (6,0)	8 (5,1)
Studie nicht abgeschlossen (Part A und Part B)	34 (10,8)	17 (10,8)
Primäre Gründe		
UE	15 (4,7)	7 (4,4)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (0,6)	0
Lost-to-follow-up	1 (0,3)	0
Nichteinhaltung der Studienmedikation	1 (0,3)	2 (1,3)
Andere	1 (0,3)	4 (2,5)
Entscheidung der Patientin	14 (4,4)	4 (2,5)

a: Die häufigsten Gründe für ein Screening Failure waren, dass die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel[a]

Studie OASIS-4	**Elinzanetant N=315**	**Placebo N=158**
ATC-Klasse Subklasse	**n (%)**	**n (%)**
Alimentäres System und Stoffwechsel	198 (62,9)	99 (62,7)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva	50 (15,9)	17 (10,8)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	70 (22,2)	43 (27,2)
Mineralstoffe	72 (22,9)	36 (22,8)

Studie **OASIS-4**	**Elinzanetant** **N=315**	**Placebo** **N=158**
ATC-Klasse **Subklasse**	**n (%)**	**n (%)**
Stomatologika	68 (21,6)	39 (24,7)
Vitamine	97 (30,8)	45 (28,5)
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	102 (32,4)	38 (24,1)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	84 (26,7)	35 (22,2)
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel	315 (100,0)	158 (100,0)
Endokrine Therapie	315 (100,0)	158 (100,0)
Blut und blutbildende Organe	68 (21,6)	25 (15,8)
Kardiovaskuläres System	176 (55,9)	68 (43,0)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	55 (17,5)	18 (11,4)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	42 (13,3)	23 (14,6)
Herztherapie	77 (24,4)	34 (21,5)
Vasoprotektoren	46 (14,6)	18 (11,4)
Dermatika	150 (47,6)	69 (43,7)
Aknemittel	68 (21,6)	29 (18,4)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	43 (13,7)	25 (15,8)
Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	58 (18,4)	26 (16,5)
Andere Dermatika	82 (26,0)	37 (23,4)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	111 (35,2)	51 (32,3)
Andere Gynäkologie	82 (26,0)	38 (24,1)
Muskel- und Skelettsystem	142 (45,1)	71 (44,9)
Antiphlogistika und Antirheumatika	100 (31,7)	51 (32,3)
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	49 (15,6)	20 (12,7)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	97 (30,8)	57 (36,1)
Nervensystem	171 (54,3)	95 (60,1)
Analgetika	135 (42,9)	77 (48,7)
Andere Mittel für das Nervensystem	33 (10,5)	17 (10,8)
Psychoanaleptika	66 (21,0)	33 (20,9)
Psycholeptika	86 (27,3)	50 (31,6)
Respirationstrakt	125 (39,7)	67 (42,4)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	38 (12,1)	25 (15,8)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	51 (16,2)	24 (15,2)
Rhinologika	56 (17,8)	25 (15,8)
Hals- und Rachentherapeutika	75 (23,8)	40 (25,3)

Studie **OASIS-4**	**Elinzanetant** **N=315**	**Placebo** **N=158**
ATC-Klasse **Subklasse**	**n (%)**	**n (%)**
Sinnesorgane	103 (32,7)	46 (29,1)
Ophthalmika	101 (32,1)	46 (29,1)
Otologika	40 (12,7)	16 (10,1)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insulin	94 (29,8)	53 (33,5)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	37 (11,7)	23 (14,6)
Schilddrüsentherapie	50 (15,9)	29 (18,4)
Varia	75 (23,8)	29 (18,4)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	35 (11,1)	16 (10,1)

a: Die Erhebung erfolgte ausschließlich für Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAF). Es werden nur die Begleitmedikationen dargestellt, die bei mindestens 10% der Patientinnen in einem der beiden Behandlungsarme auftraten.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Behandlungsdauer in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OASIS-4	**Elinzanetant** **N=316**	**Placebo-Elinzanetant**[a] **N=158**
Behandlungsdauer in Wochen bis Woche 12		
n	315	158
MW (SD)	11,9 (2,2)	12,0 (2,1)
Median (Min–Max)	12,1 (0–20)	12,1 (0–16)
Behandlungsdauer in Wochen bis Woche 52		
n	315	158
MW (SD)	45,1 (13,8)	45,8 (13,1)
Median (Min–Max)	50,7 (0–56)	50,8 (0–54)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsdauer (in Wochen) der Morbiditätsendpunkte, der Endpunkte zur Lebensqualität und der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OASIS-4	Elinzanetant		Placebo	
	N	MW (SD) Median (Min; Max)	N	MW (SD) Median (Min; Max)
VMS-Häufigkeit				
Häufigkeit moderater und schwerer iVMS	316	11,44 (2,09) 12,00 (0,14; 12,00)	158	11,53 (2,01) 12,00 (0,14; 12,00)
Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS	316	11,44 (2,09) 12,00 (0,14; 12,00)	158	11,53 (2,01) 12,00 (0,14; 12,00)
VMS-Schweregrad				
Schweregrad moderater und schwerer iVMS	316	11,44 (2,09) 12,00 (0,14; 12,00)	158	11,53 (2,01) 12,00 (0,14; 12,00)
Schweregrad milder, moderater und schwerer iVMS	316	11,44 (2,09) 12,00 (0,14; 12,00)	158	11,53 (2,01) 12,00 (0,14; 12,00)
Schweregrad moderater und schwerer iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline)	316	11,44 (2,09) 12,00 (0,14; 12,00)	158	11,53 (2,01) 12,00 (0,14; 12,00)
Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD				
Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen	315	11,44 (2,07) 12,00 (0,14; 12,00)	158	11,42 (2,21) 12,00 (0,14; 12,00)
Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen	315	11,44 (2,07) 12,00 (0,14; 12,00)	158	11,42 (2,21) 12,00 (0,14; 12,00)
PROMIS SD-SF-36				
PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore	316	11,25 (2,21) 11,86 (0,14; 12,14)	158	11,37 (2,06) 11,86 (0,14; 12,14)
ISI				
ISI-Gesamtscore	316	11,23 (2,32) 11,86 (0,14; 12,14)	158	11,33 (2,14) 11,86 (0,14; 12,14)
BDI-II				
BDI-II-Gesamtscore	316	11,15 (2,47) 11,86 (0,14; 12,14)	158	11,16 (2,42) 11,86 (0,14; 12,14)
EQ-5D VAS				
EQ-5D VAS	316	11,19 (2,29) 11,86 (0,14; 12,14)	158	11,19 (2,29) 11,86 (0,14; 12,14)
MENQOL				
MENQOL-Gesamtscore	316	11,19 (2,35) 11,86 (0,14; 12,14)	158	11,21 (2,39) 11,86 (0,14; 12,14)
Vasomotorische Domäne	316	11,19 (2,35) 11,86 (0,14; 12,14)	158	11,21 (2,39) 11,86 (0,14; 12,14)
Physische Domäne	316	11,19 (2,35) 11,86 (0,14; 12,14)	158	11,21 (2,39) 11,86 (0,14; 12,14)

Studie OASIS-4	Elinzanetant		Placebo	
	N	MW (SD) Median (Min; Max)	N	MW (SD) Median (Min; Max)
Psychosoziale Domäne	316	11,19 (2,35) 11,86 (0,14; 12,14)	158	11,21 (2,39) 11,86 (0,14; 12,14)
Sexuelle Domäne	316	11,16 (2,43) 11,86 (0,14; 12,14)	158	11,18 (2,40) 11,86 (0,14; 12,14)
SF-36				
Körperlicher Summenscore (PCS)	313	10,87 (3,30) 11,86 (0,14; 12,14)	156	10,89 (3,25) 11,86 (0,14; 12,14)
Psychischer Summenscore (MCS)	313	10,87 (3,30) 11,86 (0,14; 12,14)	156	10,89 (3,25) 11,86 (0,14; 12,14)
Körperliche Funktionsfähigkeit	313	10,87 (3,30) 11,86 (0,14; 12,14)	156	10,89 (3,25) 11,86 (0,14; 12,14)
Körperliche Rollenfunktion	313	10,87 (3,30) 11,86 (0,14; 12,14)	156	10,89 (3,25) 11,86 (0,14; 12,14)
Körperliche Schmerzen	313	10,87 (3,30) 11,86 (0,14; 12,14)	156	10,89 (3,25) 11,86 (0,14; 12,14)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	313	10,87 (3,30) 11,86 (0,14; 12,14)	156	10,89 (3,25) 11,86 (0,14; 12,14)
Vitalität	313	10,87 (3,30) 11,86 (0,14; 12,14)	156	10,89 (3,25) 11,86 (0,14; 12,14)
Soziale Funktionsfähigkeit	313	10,87 (3,30) 11,86 (0,14; 12,14)	156	10,89 (3,25) 11,86 (0,14; 12,14)
Emotionale Rollenfunktion	313	10,87 (3,30) 11,86 (0,14; 12,14)	156	10,89 (3,25) 11,86 (0,14; 12,14)
Psychisches Wohlbefinden	313	10,87 (3,30) 11,86 (0,14; 12,14)	156	10,89 (3,25) 11,86 (0,14; 12,14)
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	315	11,63 (1,51) 12,00 (2,43; 12,00)	158	11,68 (1,46) 12,00 (2,29; 12,00)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab

(das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

Studiendesign

Die Studie OASIS-4 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant zur Behandlung von iVMS bei Patientinnen mit oder mit hohem Risiko für hormonrezeptorpositiven Brustkrebs, die eine adjuvante endokrine Therapie wie Tamoxifen oder Aromatasehemmer jeweils mit oder ohne Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Analoga erhalten (siehe Abbildung 3). Insgesamt wurden 474 Patientinnen eingeschlossen; in Teil A wurden 316 Patientinnen in den Interventionsarm mit Elinzanetant 120 mg über 26 Wochen und 158 Patientinnen in den Kontrollarm mit Placebo über 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant über 14 Wochen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Patientinnen mit Brustkrebs oder einem hohen Risiko Brustkrebs zu entwickeln und nach Art der Rezidivprophylaxe über das Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Im anschließenden Teil B erhielten alle Patientinnen Elinzanetant über 26 Wochen. Patientinnen, die die 52-wöchige Behandlungsphase (Teil A und B) abgeschlossen hatten, wurde angeboten, die Behandlung mit Elinzanetant für weitere zwei Jahre fortzusetzen (Teil C). Die Studie wurde in 97 Studienzentren in Nordamerika, Europa (inklusive Deutschland), Israel und Kasachstan durchgeführt.

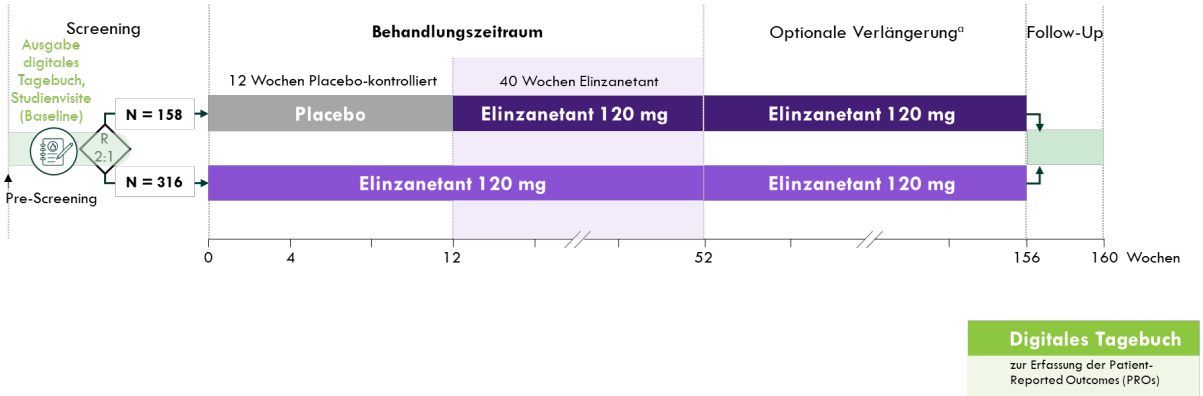


Abbildung 3: Studiendesign der Studie OASIS-4

Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Brustkrebs oder einem hohen Risiko dazu im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit moderaten und schweren vasomotorischen Symptomen infolge

einer adjuvanten endokrinen Therapie, die während der gesamten Studiendauer fortgesetzt werden sollte. Studienteilnehmerinnen mussten in den zwei Wochen vor Studienbeginn an mindestens elf Tagen das HFDD ausgefüllt und dabei in den letzten sieben Tagen mindestens 35 moderate bis schwere Hitzewallungen, einschließlich nächtlicher Hitzewallungen, dokumentiert haben. Die Anzahl der iVMS wurde mittels des HFDD erhoben, einem elektronischen Tagebuch, und von den Patientinnen zweimal täglich eigenständig ausgefüllt. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit und Datenqualität erhielten die Patientinnen einen klar definierten Leitfaden, der sowohl die Eintragungen im Tagebuch als auch die Einschätzung des Schweregrads der iVMS standardisierte. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Zu Eintritt in die Studie wurden die Patientinnen in einer ärztlichen Beratung aufgeklärt und unterzeichneten nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eine informierte Einwilligung. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Patientenfluss sind in Anhang 4-E zu finden.

Studienpopulation

Die demografischen Charakteristika der Patientinnen in der OASIS-4 waren insgesamt zwischen beiden Armen vergleichbar. Die Patientinnen beider Studienarme waren durchschnittlich 50,8 bis 51,5 Jahre alt. Die Mehrheit der Patientinnen war weißer Abstammung (88,0% vs. 88,6%). Der Großteil der Patientinnen war nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch (91,5% vs. 90,5%) und kam aus Israel, Kasachstan und Europa (99,4% vs. 98,7%). Die Patientinnen beider Studienarme hatten einen durchschnittlichen BMI von 26,1 bis 26,8 kg/m^2. Im Elinzanetant-Arm waren 44 Patientinnen (13,9%) derzeitige Raucherinnen, wohingegen 201 Nicht-Raucherinnen (63,6%) und 71 ehemalige Raucherinnen (22,5%) waren. Im Kontrollarm wurden 17 Raucherinnen (10,8%) erfasst, während 108 Patientinnen (68,4%) als Nicht-Raucherinnen und 33 als ehemalige Raucherin (20,9%) dokumentiert wurden.

Auch die prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Patientinnen beider Behandlungsarme hatten täglich im Mittel 11,4 bzw. 11,5 (Elinzanetant bzw. Kontrolle) moderate bis schwere VMS. Mit Ausnahme einer Teilnehmerin im Elinzanetant-Arm, hatten alle eine medizinische Vorgeschichte von Brustkrebs. Die betreffende Patientin ohne Brustkrebsvorgeschichte war eine Hochrisikopatientin, die eine adjuvante Therapie erhielt. Tamoxifen wurde von 175 (55,4%) bzw. 90 (57,0%) aller Patientinnen als adjuvante endokrine Therapie verwendet, während Aromatasehemmer von 141 (44,6%) bzw. 68 Patientinnen (43,0%) eingesetzt wurden. 44 Patientinnen (13,9%) im Elinzanetant-Arm und 19 Patientinnen (12,0%) im Kontrollarm hatten eine Hysterektomie. Zudem wurde bei 50 Patientinnen (15,8%) im Elinzanetant-Arm und bei 15 Patientinnen (9,5%) im Kontrollarm eine Oophorektomie durchgeführt.

Insgesamt sind demografischen, prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patientinnen der Studie OASIS-4 zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe auch Tabelle 4-12).

Patientendisposition

In die Studie OASIS-4 wurden insgesamt 758 Patientinnen gescreent, von denen 316 Patientinnen in den Elinzanetant-Arm und 158 Patientinnen in den Kontrollarm randomisiert wurden. Behandelt wurden 315 Patientinnen (99,7%) im Elinzanetant-Arm und 158 Patientinnen (100,0%) im Kontrollarm. Die Studie wurde von 262 Patientinnen (82,9%) im Elinzanetant-Arm und von 133 Patientinnen (84,2%) im Kontrollarm abgeschlossen. Insgesamt 34 Patientinnen (10,8%) im Elinzanetant-Arm und 17 Patientinnen (10,8%) im Kontrollarm brachen die Studie ab. Die primären Gründe dafür waren bei 15 Patientinnen (4,7%) im Elinzanetant-Arm und bei 7 (4,4%) Patientinnen im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse, bei 2 Patientinnen (0,6%) im Elinzanetant-Arm (und bei keiner Patientin im Kontrollarm) mangelnde Wirksamkeit, bei einer Patientin (0,3%) im Elinzanetant-Arm war der Grund Lost-to-follow-up und 1 Patientin (0,3%) im Elinzanetant-Arm und 2 Patientinnen (1,3%) im Kontrollarm haben die Studie abgebrochen, da sie die Studienmedikation nicht eingehalten haben. Bei 14 Patientinnen (4,4%) im Elinzanetant-Arm und bei 4 (2,5%) Patientinnen im Kontrollarm war der Grund die Entscheidung der Patientin. Bei 1 Patientin im Elinzanetant-Arm und 4 Patientinnen im Kontrollarm (2,5%) war es ein anderer Grund.

Begleitmedikation

Die Begleitmedikation zwischen den beiden Behandlungsarmen ist vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). Ein Großteil der Begleitmedikation stellt eine kausale Hintergrundtherapie der Primärerkrankung bzw. eine Maßnahme zur Rezidivprophylaxe dar. So wird Frauen mit hormonempfindlichem Brustkrebs eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern empfohlen, um über die gezielte Hormonsuppression das Risiko eines Rezidivs nach der primären Krebsbehandlung zu minimieren. Aus den aktuellen Leitlinien sowie den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu dem durchgeführten G-BA-Beratungsgespräch lässt sich allerdings keine gezielte Therapieoption zur symptomatischen Behandlung von moderaten bis schweren durch eine adjuvante endokrine Therapie induzierten VMS bei Brustkrebs-Patientinnen als Standardtherapie ableiten, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht [8, 26]. Für die Behandlung von iVMS stehen derzeit nicht nur keine empfohlene, sondern auch keine evidenzgeprüfte wirksame und gut verträgliche symptomatische Behandlungsoption zur Verfügung.

Folgetherapien

Folgetherapie nach Abbruch des Studienmedikaments wurden in der Studie OASIS-4 nicht erhoben, da diese für die Indikation nicht relevant sind.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Endpunkte sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studie OASIS-4 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie OASIS-4 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich ihrer demografischen und krankheitsspezifischen

Merkmale der Zielpopulation in Deutschland. Die Studienteilnehmerinnen waren im Durchschnitt 51 Jahre alt. In Deutschland tritt die große Mehrzahl der Brustkrebsfälle ebenfalls ab dem 50. Lebensjahr auf. Der mittlere BMI in der Studie OASIS-4 von 26,33 kg/m^2 lag nahe am durchschnittlichen BMI von Frauen im Alter von 50-54 Jahren (25,4 kg/m^2). In Deutschland hat eine Frau im Durchschnitt ca. 1,5 Kinder [66, 67] und entspricht somit der Studienpopulation. Es liegen keine Hinweise vor, die einer Übertragbarkeit entgegenstehen.

Auch mit Blick auf die Ethnizität ist die Übertragbarkeit durch den hohen Anteil weißer Patientinnen (88,2%) gegeben. Zudem wurden Patientinnen aus der EU (inklusive Deutschland), Großbritannien sowie Kanada, Israel und Kasachstan eingeschlossen, die überwiegend einen vergleichbar hohen Versorgungsstandard genießen sollten. Diese Homogenität zwischen Studienpopulation und Zielpopulation unterstützt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation.

Insgesamt bilden die demografischen Merkmale der OASIS-4-Studienpopulation die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext adäquat ab. Die Studienergebnisse sind daher als relevant und übertragbar auf deutsche Patientinnen mit iVMS infolge einer endokrinen Therapie nach einer Brustkrebsdiagnose einzuschätzen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung: Patient	Verblindung: Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
OASIS-4	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Patientinnen der Studie OASIS-4 wurden zentral über IxRS im Verhältnis 2:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der bestehenden Erkrankung (Patientinnen mit Brustkrebs oder einem hohen Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs) sowie nach der Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer). Sowohl Patientinnen und behandelnde Personen waren verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie OASIS-4 als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität							Lebensqualität		Verträglichkeit und Sicherheit
	Gesamtmortalität[a]	iVMS-Häufigkeit (HFDD)	iVMS-Schweregrad (HFDD)	Schlafstörung (HFDD)	Schlafstörungen (PROMIS SD 8b)	Schlafstörungen (ISI Total Score)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depression (BDI-II)	MENQOL	SF-36	UE
OASIS-4	nein[a]	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Mortalität wurde im Rahmen der UE erhoben.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus

- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in

Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 iVMS-Häufigkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von iVMS-Häufigkeit

Studie	Operationalisierung
OASIS-4	Erfassung der iVMS: In der Studie wurden die iVMS von den Patientinnen zweimal täglich mithilfe eines elektronischen Tagebuchs (HFDD) erfasst. Das HFDD sollte morgens nach dem Aufwachen und abends vor dem Schlafengehen auf einem Tablet (Handgerät) ausgefüllt werden. Die Einträge im HFDD erfassen die Anzahl der milden, moderaten und schweren iVMS, die tagsüber und nachts aufgetreten sind. Zusätzlich wurden morgens die Anzahl der nächtlichen Aufwachphasen sowie die durch iVMS verursachten Schlafstörungen dokumentiert. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Der Schweregrad der iVMS wurde wie folgt definiert: - Mild: Hitzegefühl ohne Schwitzen - Moderat: Hitzegefühl mit Schwitzen; Fähigkeit, die Aktivität fortzusetzen - Schwer: Hitzegefühl mit Schwitzen, das zur Einstellung der Aktivität führt Die Berechnung der Häufigkeit und des Schweregrads der iVMS von einem Tag besteht aus dem Abendeintrag und dem Morgeneintrag des darauffolgenden Tages. Ein Tag gilt für die Berechnung der Häufigkeit und des Schweregrads von iVMS als verfügbar, wenn mindestens der Abend- oder der Morgeneintrag (des darauffolgenden Tages) vorhanden ist. Die tägliche Anzahl der iVMS wird als Summe der dokumentierten iVMS berechnet. Eine retrospektive Dateneingabe ist nur für eine begrenzte Zeit möglich: Für die Morgeneingabe kann die nachträgliche Eingabe am selben Tag zwischen 11:00 und 23:59 Uhr erfolgen und für die Abendeingabe kann die Eingabe in der Zeit von Mitternacht bis 10:59 Uhr des darauffolgenden Tages erfolgen. Wenn nur ein Eintrag verfügbar ist, wird nur dieser Eintrag für die Berechnung an diesem Tag verwendet. Zur Bewertung der Häufigkeit und Schwere der iVMS wurden die täglichen Erfassungen aggregiert, um eine durchschnittliche tägliche Häufigkeit und einen durchschnittlichen täglichen Schweregrad der iVMS aus den Daten einer bestimmten Woche zu berechnen. Falls für mehr als zwei Tage innerhalb einer Woche Daten fehlten, wurde der Wert für diese Woche als fehlend gewertet und es erfolgte keine Imputation der fehlenden Werte. iVMS-Häufigkeit: Die Häufigkeit der moderaten bis schweren iVMS zu Baseline wird berechnet, indem alle verfügbaren Tage während der 14 Tage vor Behandlungsbeginn zu einer durchschnittlichen täglichen Häufigkeit aggregiert werden. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

Studie	Operationalisierung

$$\frac{\text{Gesamtanzahl der moderaten bis schweren iVMS während der 14 Tage vor Behandlungsbeginn}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Daten}}$$

Gemäß Einschlusskriterien müssen mindestens elf Tage für die Ermittlung der Baseline verfügbar sein. Die Häufigkeit moderater bis schwerer iVMS wird für jede Woche während der Behandlungsdauer anhand der verfügbaren Daten der jeweiligen Woche berechnet. Die Daten werden zu einer durchschnittlichen täglichen Häufigkeit aggregiert, basierend auf folgender Formel:

$$\frac{\text{Gesamtanzahl der moderaten bis schweren iVMS in der jeweiligen Woche}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Daten in dieser Woche}}$$

Falls für mehr als zwei Tage innerhalb einer Woche Daten fehlen, wird der Wert für diese Woche als fehlend gewertet und es erfolgt keine Imputation der fehlenden Werte.

Die Häufigkeit der iVMS wurde für jede Woche der Behandlungsphase berechnet, basierend auf den verfügbaren Daten der jeweiligen Woche. Speziell zu Woche 12 waren das die Tage 78-84. Tag 1 entspricht dem Tag des Behandlungsbeginns.

Bei der Berechnung der Häufigkeit moderate und schwere iVMS wurden nur solche in die Berechnung einbezogen, d. h. die milden iVMS, die berichtet wurden, wurden ausgeschlossen. Im Weiteren erfolgte die Berechnung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS, bei der alle (milde, moderate und schwere) iVMS eingeschlossen wurden.

Die Berechnung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS erfolgte analog zur zuvor beschriebenen Vorgehensweise, wobei zusätzlich die milden iVMS in die Auswertung einbezogen wurden.

Analysen:

Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:

- Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS
- Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS

Es erfolgte eine präspezifizierte Auswertung der Häufigkeit der VMS über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf bis Woche 50. Das MMRM-Modell umfasste die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, weicht die MMRM-Analyse leicht von der präspezifizierten Vorgehensweise ab. Es wurden alle verfügbaren kontinuierlichen Daten ohne Imputation verwendet. Die Kovariablen und die Modellstruktur entsprachen dem SAP; die Zeitvariable wurde jedoch kontinuierlich statt kategorial modelliert. Dadurch wird ein Informationsverlust vermieden. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.

Zusätzlich wird die präspezifizierte Responder-Analyse dargestellt. Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit partieller Reduktion um ≥50% und ≥80% der Häufigkeit der iVMS zu Woche 12 gegenüber der Baseline analysiert.

- Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS
- Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS
- Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS
- Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS

Der Behandlungseffekt wird mittels einer Responder-Analyse unter Anwendung eines GLM,

Studie	Operationalisierung
	stratifiziert nach der Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer), geschätzt. Zur Berechnung wird entweder die Mantel-Haenszel-Methode oder die Logit-Methode (im Fall von 0 Ereignissen) verwendet. Die Ergebnisse werden als RR, OR und RD dargestellt, jeweils mit 95%-KI und p-Werten, berechnet durch den Wald-Test mittels Normalverteilungsapproximation. Neben den MMRM-Analysen und der Responder-Analyse erfolgte auch eine Ereignis-zeitanalyse anhand eines nach dem Faktor Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer) adjustierten Cox-Regressionsmodells. Responder-Analysen führen durch die Dichotomisierung zu Informationsverlust und geringerer statistischer Power. Daher wurden MMRM-Analysen als primäre Auswertungsmethode gewählt. • Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder iVMS bis Woche 12 • Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder iVMS bis Woche 12 • Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12 • Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12 • Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer iVMS bis Woche 12 • Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer iVMS bis Woche 12 • Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bis Woche 12 • Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bis Woche 12 • Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12 • Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12 Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für iVMS-Häufigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Häufigkeit der iVMS wurde in der Studie OASIS-4 mittels des HFDD, einem etablierten elektronischen Tagebuch von den Patientinnen zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der iVMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Patientinnen und behandelnden Personen waren nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt iVMS-Häufigkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Die Rücklaufquoten lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Ergänzend werden die Rücklaufquoten dargestellt, bei denen die Studienabbrecher ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4-21: Rücklaufquoten des HFDD zur iVMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit moderater und schwerer iVMS / milder, moderater und schwerer iVMS				
Baseline	316	316 (100,0)	158	157 (99,4)
Woche 1	316	314 (99,4)	158	156 (98,7)
Woche 2	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 3	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 4	316	306 (96,8)	158	152 (96,2)
Woche 5	316	302 (95,6)	158	150 (94,9)
Woche 6	316	296 (93,7)	158	151 (95,6)
Woche 7	316	297 (94,0)	158	149 (94,3)
Woche 8	316	297 (94,0)	158	149 (94,3)
Woche 9	316	294 (93,0)	158	150 (94,9)
Woche 10	316	293 (92,7)	158	147 (93,0)
Woche 11	316	293 (92,7)	158	150 (94,9)
Woche 12	316	292 (92,4)	158	148 (93,7)
Woche 25	316	272 (86,1)	158	136 (86,1)
Woche 26	316	272 (86,1)	158	134 (84,8)
Woche 35	316	265 (83,9)	158	135 (85,4)
Woche 36	316	260 (82,3)	158	134 (84,8)
Woche 49	316	255 (80,7)	158	128 (81,0)
Woche 50[b]	316	249 (78,8)	158	126 (79,7)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)

b: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 25–26, 35–36 sowie 49–50.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-22: Rücklaufquoten des HFDD zur iVMS-Häufigkeit unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit moderater und schwerer iVMS / milder, moderater und schwerer iVMS				
Baseline	316	316 (100,0)	158	157 (99,4)
Woche 1	315	314 (99,7)	158	156 (98,7)
Woche 2	314	311 (99,0)	157	155 (98,7)
Woche 3	313	311 (99,4)	157	155 (98,7)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 4	311	306 (98,4)	156	152 (97,4)
Woche 5	310	302 (97,4)	156	150 (96,2)
Woche 6	309	296 (95,8)	155	151 (97,4)
Woche 7	309	297 (96,1)	154	149 (96,8)
Woche 8	309	297 (96,1)	154	149 (96,8)
Woche 9	309	294 (95,1)	153	150 (98,0)
Woche 10	309	293 (94,8)	152	147 (96,7)
Woche 11	309	293 (94,8)	152	150 (98,7)
Woche 12	307	292 (95,1)	152	148 (97,4)
Woche 25	298	272 (91,3)	147	136 (92,5)
Woche 26	297	272 (91,6)	145	134 (92,4)
Woche 35	286	265 (92,7)	145	135 (93,1)
Woche 36	284	260 (91,5)	145	134 (92,4)
Woche 49	283	255 (90,1)	141	128 (90,8)
Woche 50[b]	283	249 (88,0)	141	126 (89,4)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)

b: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 25–26, 35–36 sowie 49–50.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-23: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt iVMS-Häufigkeit bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS										
	316	11,41 (6,89)	314	-6,76 [-7,11; -6,42]	157	11,52 (6,43)	156	-3,46 [-3,96; -2,97]	-3,30 (0,31) [-3,90; -2,70] Hedges' g: **-1,05 [-1,26; -0,85]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS										
	316	14,00 (8,45)	314	-7,45 [-7,85; -7,05]	157	14,18 (7,55)	156	-3,90 [-4,46; -3,33]	-3,55 (0,35) [-4,24; -2,86] Hedges' g: **-0,99 [-1,19; -0,79]**	**<0,0001**

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bzw. milder, moderater und schwerer iVMS zeigten **jeweils einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -1,05 [-1,26; -0,85] bzw. -0,99 [-1,19; -0,79])**.

Folgende Verlaufskurven zeigen, dass eine Behandlung mit Elinzanetant im Vergleich zur Kontrolle zu einer kontinuierlichen mittleren Abnahme der Häufigkeit moderater bis schwerer bzw. der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS führte. Erste Unterschiede waren bereits ab Woche 1 zu beobachten und zeigten jeweils zu Woche 12 einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Anschließend blieb jeweils die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert erhalten. Nach dem Behandlungswechsel in Woche 12 zeigte sich jeweils auch in der ursprünglich mit Placebo behandelten Gruppe eine deutliche mittlere Abnahme der Häufigkeiten der iVMS. Dieser Effekt trat nach Umstellung auf Elinzanetant auf und entsprach hinsichtlich des Ausmaßes und Verlaufs in etwa dem zuvor beobachteten Ansprechen im Elinzanetant-Arm.

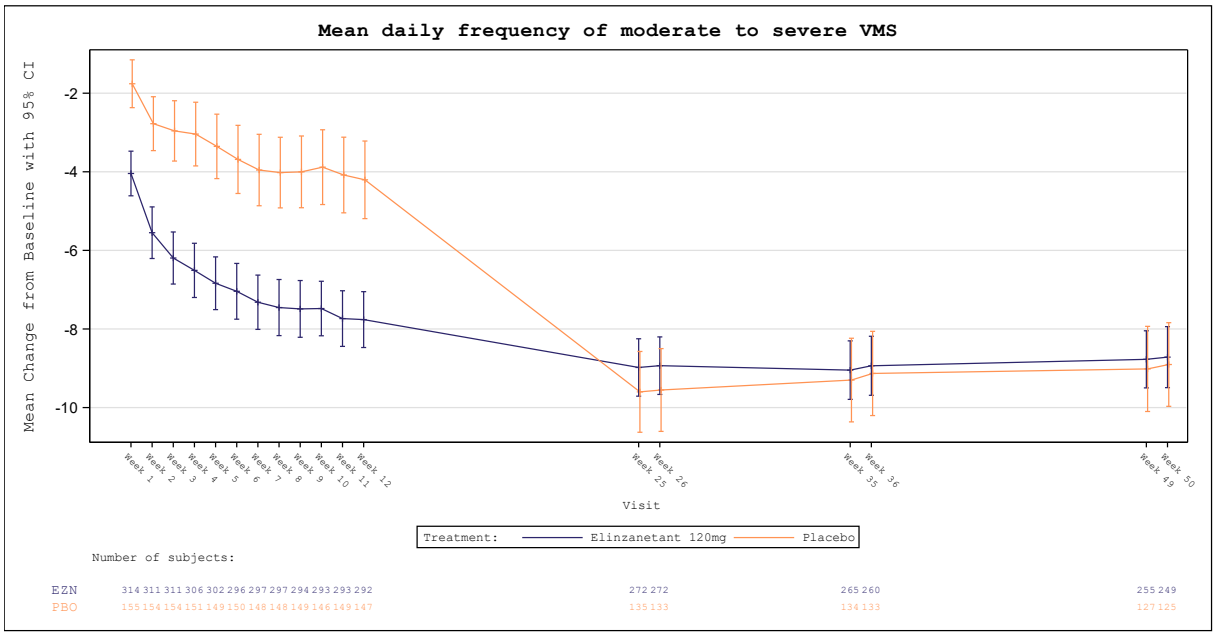


Abbildung 4: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren iVMS bis Woche 50 (OASIS-4)

iVMS: **I**nduzierte vasomotorische Symptome

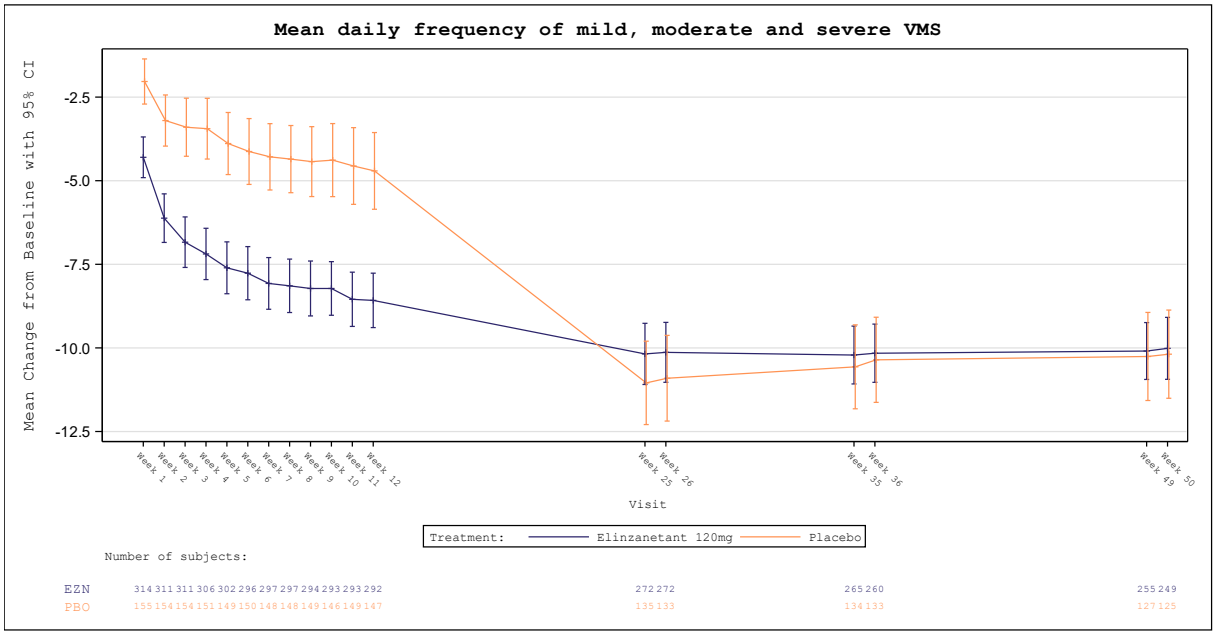


Abbildung 5: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der milden, moderaten und schweren iVMS bis Woche 50 (OASIS-4)

iVMS: **I**nduzierte vasomotorische Symptome

Zusätzlich zu den MMRM-Analysen werden die präspezifizierten Responder-Analysen der Reduktion um ≥50% bzw. ≥80%, sowie die Zeit bis zur Reduktion um ≥50% bzw. 80% dargestellt. Für die Zeit bis zur partiellen Reduktion werden ergänzend zu den Kombinationen auch die Einzelkomponenten aufgeführt.

Tabelle 4-24: Responder-Analyse (präspezifiziert) für die iVMS-Häufigkeit bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS								
	316	217 (68,7)	158	53 (33,5)	2,05 [1,62; 2,58]	4,34 [2,89; 6,52]	0,35 [0,26; 0,44]	**<0,0001**
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS								
	316	148 (46,8)	158	22 (13,9)	3,38 [2,25; 5,06]	5,52 [3,34; 9,14]	0,33 [0,25; 0,41]	**<0,0001**
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS								
	316	192 (60,8)	158	44 (27,8)	2,18 [1,67; 2,85]	4,01 [2,65; 6,07]	0,33 [0,24; 0,42]	**<0,0001**
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS								
	316	95 (30,1)	158	13 (8,2)	3,68 [2,13; 6,35]	4,90 [2,64; 9,10]	0,22 [0,15; 0,29]	**<0,0001**

a: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

In der Responder-Analyse für die partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS erreichten 68,7% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 33,5% der Patientinnen im Kontrollarm eine Reduktion. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (RR: [95%-KI]: 2,05 [1,62; 2,58], p-Wert <0,0001).** Bei der Betrachtung der partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS erzielten 46,8% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 13,9% der Patientinnen im Kontrollarm eine solche Reduktion. Zwischen beiden Behandlungsarmen liegt ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant vor (RR [95%-KI]: 3,38 [2,25; 5,06]; p-Wert <0,0001**).

Bei Betrachtung der partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS erreichten 60,8% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 27,8% der Patientinnen im Kontrollarm eine Reduktion. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (RR: [95%-KI]: 2,18 [1,67; 2,85], p-Wert <0,0001).** Bei der Betrachtung der Responder-Analyse einer partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS erzielten 30,1% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 8,2% der Patientinnen im Kontrollarm eine Reduktion. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist **statistisch signifikant zugunsten von Elinzanetant (RR [95%-KI]: 3,68 [2,13; 6,35]; p-Wert <0,0001**).

Tabelle 4-25: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt iVMS-Häufigkeit bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert[a]
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder iVMS bis Woche 12								
	316	196 (62,0)	5,00 [3,00; 7,00]	158	92 (58,2)	8,00 [6,00; 12,00]	1,14 [0,89; 1,46]	0,3064
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder iVMS bis Woche 12								
	316	143 (45,3)	N.B. [11,00; N.B.]	158	59 (37,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,26 [0,93; 1,71]	0,1361
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12								
	316	249 (78,8)	3,00 [3,00; 4,00]	158	80 (50,6)	10,00 [7,00; N.B.]	2,10 [1,63; 2,70]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12								
	316	172 (54,4)	10,00 [8,00; 12,00]	158	52 (32,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,02 [1,48; 2,76]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer iVMS bis Woche 12								
	316	288 (91,1)	2,00 [1,14; 2,00]	158	111 (70,3)	4,00 [2,00; 6,00]	1,87 [1,50; 2,34]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer iVMS bis Woche 12								
	316	247 (78,2)	4,00 [3,00; 4,00]	158	72 (45,6)	N.B. [10,00; N.B.]	2,44 [1,87; 3,18]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bis Woche 12								
	316	276 (87,3)	2,00 [2,00; 3,00]	158	82 (51,9)	11,00 [7,00; N.B.]	2,82 [2,19; 3,63]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bis Woche 12								
	316	183 (57,9)	9,00 [7,00; 10,00]	158	39 (24,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,10 [2,19; 4,39]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12								
	316	249 (78,8)	3,00 [3,00; 4,00]	158	67 (42,4)	N.B. [11,00; N.B.]	2,85 [2,17; 3,74]	**<0,0001**

Studie OASIS-4	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert[a]
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12								
	316	135 (42,7)	N.B. [12,00; N.B.]	158	20 (12,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	4,19 [2,62; 6,70]	**<0,0001**

a: Der p-Wert bezieht sich auf das adjustierte Cox-Proportional-Hazards-Modell
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Ereigniszeit-Analysen berücksichtigen nicht nur, ob eine Patientin eine Verbesserung erfuhr, sondern auch wann sie diese erreichte. Das ermöglicht es Unterschiede in der Geschwindigkeit der Symptomkontrolle zwischen den Behandlungsarmen zu zeigen. Insbesondere bei belastenden Symptomen wie den iVMS ist somit nicht nur die Verbesserung der Symptome, sondern auch wann die Verbesserung eintritt relevant.

Milde iVMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder iVMS bis Woche 12 erreichten im Elinzanetant-Arm 62,0% der Patientinnen und im Kontrollarm 58,2% der Patientinnen. Es liegt zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, aber die mediane Ereigniszeit, bei der die Hälfte der Patientinnen im Elinzanetant-Arm eine partielle Reduktion um ≥50% der milden iVMS erreichten, lag bei 5 Wochen, während im Kontrollarm die mediane Ereigniszeit erst nach 8 Wochen erreicht wurde. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patientinnen eine Halbierung der Last durch milde iVMS bereits nach 5 Wochen verspürte (Abbildung 6).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder iVMS bis Woche 12 erreichten 45,3% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 37,3% der Patientinnen im Kontrollarm. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Abbildung 7).

Moderate iVMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12 erreichten im Elinzanetant-Arm 78,8% der Patientinnen und im Kontrollarm 50,6% der Patientinnen. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 2,10 [1,63; 2,70]; p-Wert <0,0001**). Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater iVMS lag bei 3 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 10 Wochen im Kontrollarm. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patientinnen eine Halbierung der Last durch moderate iVMS bereits nach 3 Wochen verspürte (Abbildung 8).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12 erreichten 54,4% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 32,9% der Patientinnen im Kontrollarm. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 2,02 [1,48; 2,76]; p-Wert <0,0001**). Hierbei zeigte sich unter der Therapie mit Elinzanetant bereits ab Woche 1 ein Unterschied zur Kontrollgruppe analog zu den Ergebnissen, die in den kontinuierlichen Analysen beobachtet wurden. Die mediane Ereigniszeit in der Behandlungsgruppe wurde bereits nach 10 Wochen und im Kontrollarm nicht erreicht. Dies bedeutet, dass bei über der Hälfte der Patientinnen eine nahezu vollständige Reduktion (von bis zu 80%) der moderaten iVMS unter der Therapie mit Elinzanetant nach bereits 2,5 Monaten eintrat, während die mediane Ereigniszeit bei den Patientinnen im Kontrollarm noch nicht erreicht wurde (Abbildung 9).

Schwere iVMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer iVMS bis Woche 12 erreichten im Elinzanetant-Arm 91,1% der Patientinnen und im Kontrollarm 70,3% der Patientinnen. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,87 [1,50; 2,34]; p-Wert<0,0001**). Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer iVMS lag bei 2 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 4 Wochen im Kontrollarm. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patientinnen bereits nach 2 Wochen eine Halbierung der Belastung durch schwere iVMS verspürte, was im Vergleich zum Kontrollarm eine doppelt so schnelle Verbesserung darstellt (Abbildung 10).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer iVMS bis Woche 12 erreichten 78,2% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 45,6% der Patientinnen im Kontrollarm. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 2,44 [1,87; 3,18]; p-Wert<0,0001).** Die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, lag im Elinzanetant-Arm bei 4 Wochen und wurde im Kontrollarm nicht erreicht. Bei über der Hälfte der Patientinnen trat unter der Therapie mit Elinzanetant bereits nach einem Monat eine nahezu vollständige Reduktion (von bis zu 80%) der schweren iVMS ein, während weniger als 50% der Patientinnen im Kontrollarm diesen Zustand im gesamten Beobachtungszeitraum nicht erreichten. Somit musste über die Hälfte der Patientinnen bereits nach einem Monat nur noch selten ihre Tätigkeiten aufgrund von iVMS unterbrechen (Abbildung 11).

Moderate und schwere iVMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bis Woche 12 erreichten im Elinzanetant-Arm 87,3% der Patientinnen und im Kontrollarm 51,9% der Patientinnen. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 2,82 [2,19; 3,63]; p-Wert <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS lag bei 2 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 11 Wochen im Kontrollarm. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patientinnen unter der Therapie mit Elinzanetant bereits nach 2 Wochen eine Halbierung der Belastung durch moderate und schwere iVMS verspürten (Abbildung 12).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bis Woche 12 erreichten 57,9% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 24,7% der Patientinnen im Kontrollarm. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 3,10 [2,19; 4,39]; p-Wert <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, lag im Elinzanetant-Arm bei 9 Wochen und wurde im Kontrollarm nicht erreicht. Bei über der Hälfte der Patientinnen trat unter der Therapie mit Elinzanetant bereits nach etwas mehr als 2 Monaten eine nahezu vollständige Reduktion (von bis zu 80%) der moderaten und schweren iVMS ein, während die Patientinnen im Kontrollarm diesen Zustand im gesamten Beobachtungszeitraum nicht erreichten. Somit musste die Hälfte der Patientinnen bereits nach einem Monat nur noch selten

ihre Tätigkeiten aufgrund von iVMS unterbrechen oder Beeinträchtigungen von Aktivitäten durch vermehrtes Schwitzen erfahren (Abbildung 13).

Milde, moderate und schwere iVMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12 erreichten im Elinzanetant-Arm 78,8% der Patientinnen und im Kontrollarm 42,4% der Patientinnen. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 2,85 [2,17; 3,74]; p-Wert <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS lag bei 3 Wochen im Elinzanetant-Arm und wurde im Kontrollarm nicht erreicht. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patientinnen unter der Therapie mit Elinzanetant bereits nach 3 Wochen eine Halbierung der Belastung durch jegliche iVMS verspürten, während dieser Zustand im Kontrollarm nicht erreicht wurde (Abbildung 14).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12 erreichten 42,7% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 12,7% der Patientinnen im Kontrollarm. Es ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 4,19 [2,62; 6,70]; p-Wert <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Abbildung 15).

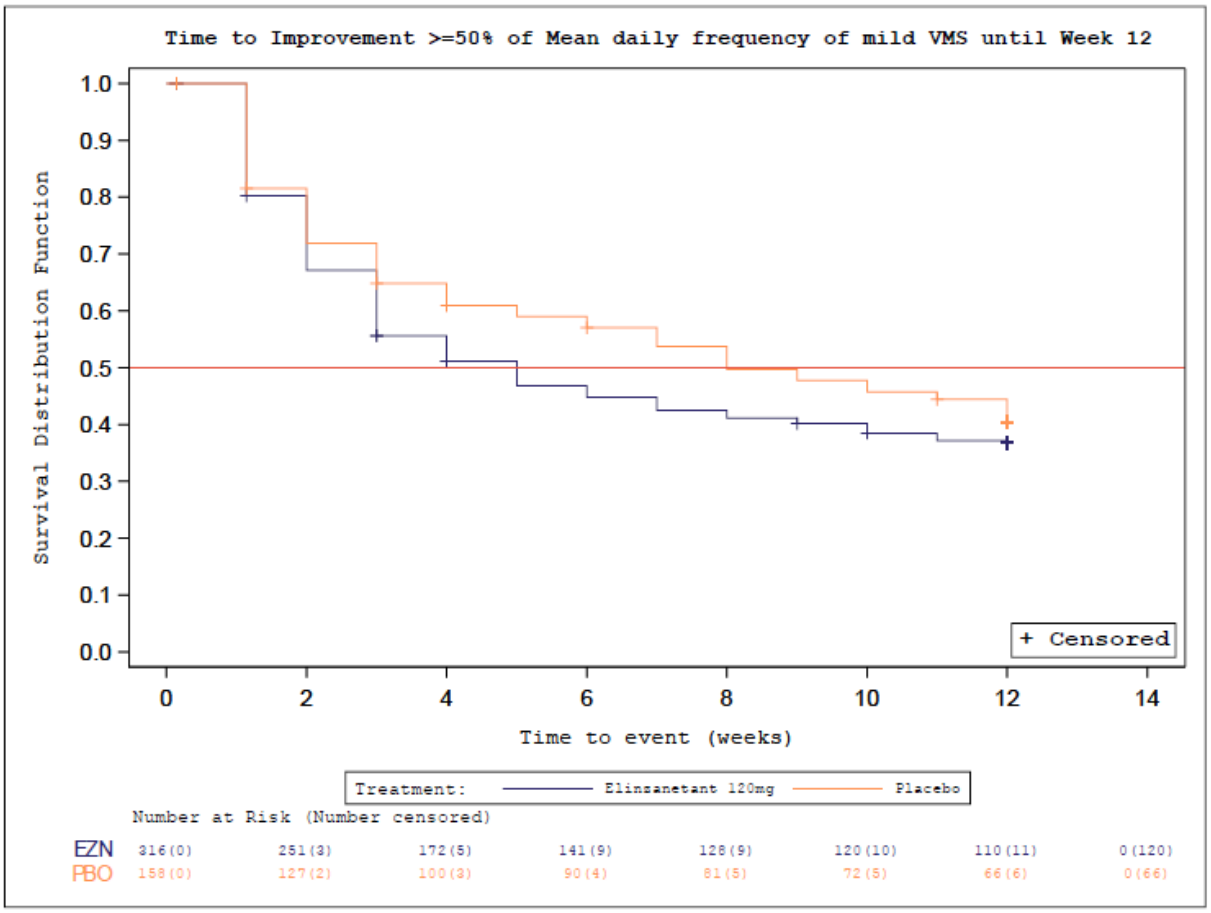


Abbildung 6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome

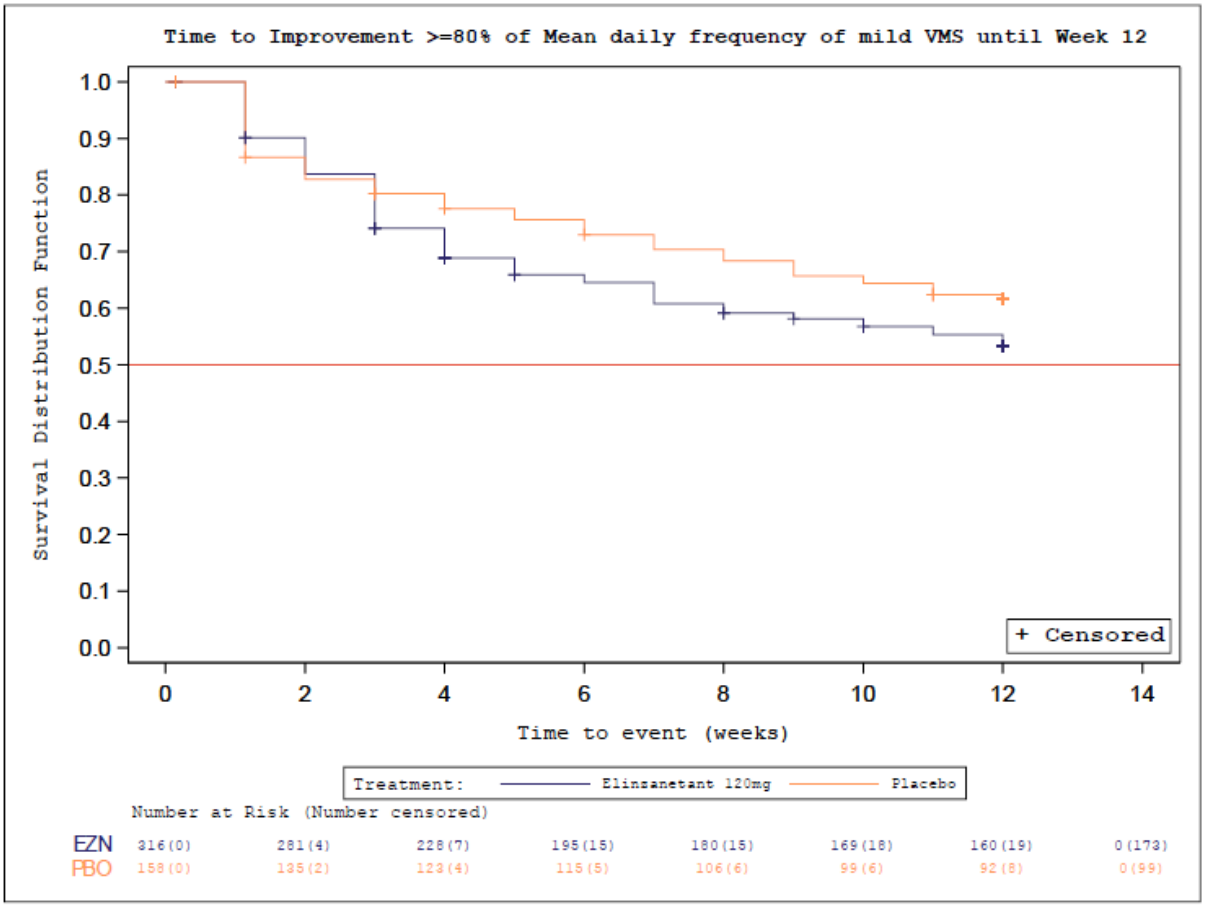


Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

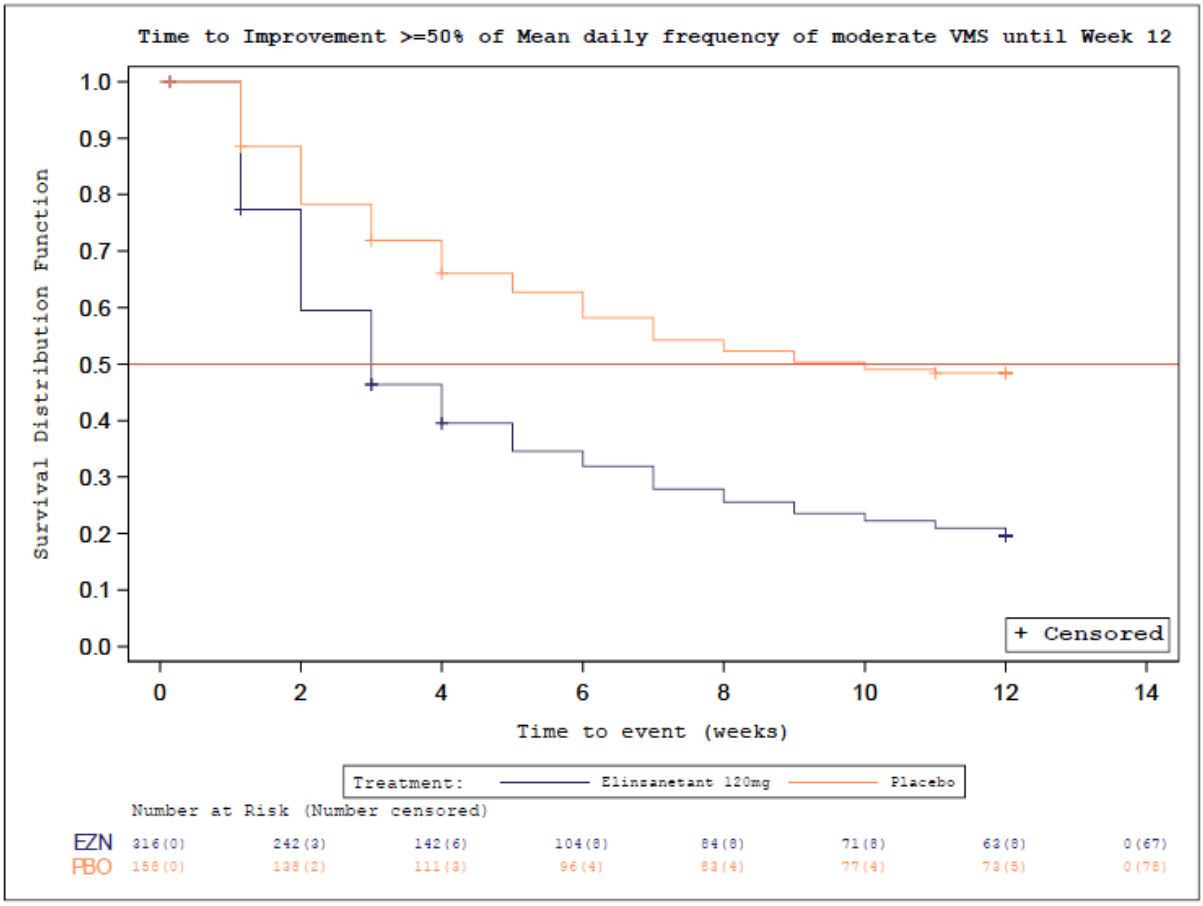


Abbildung 8: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

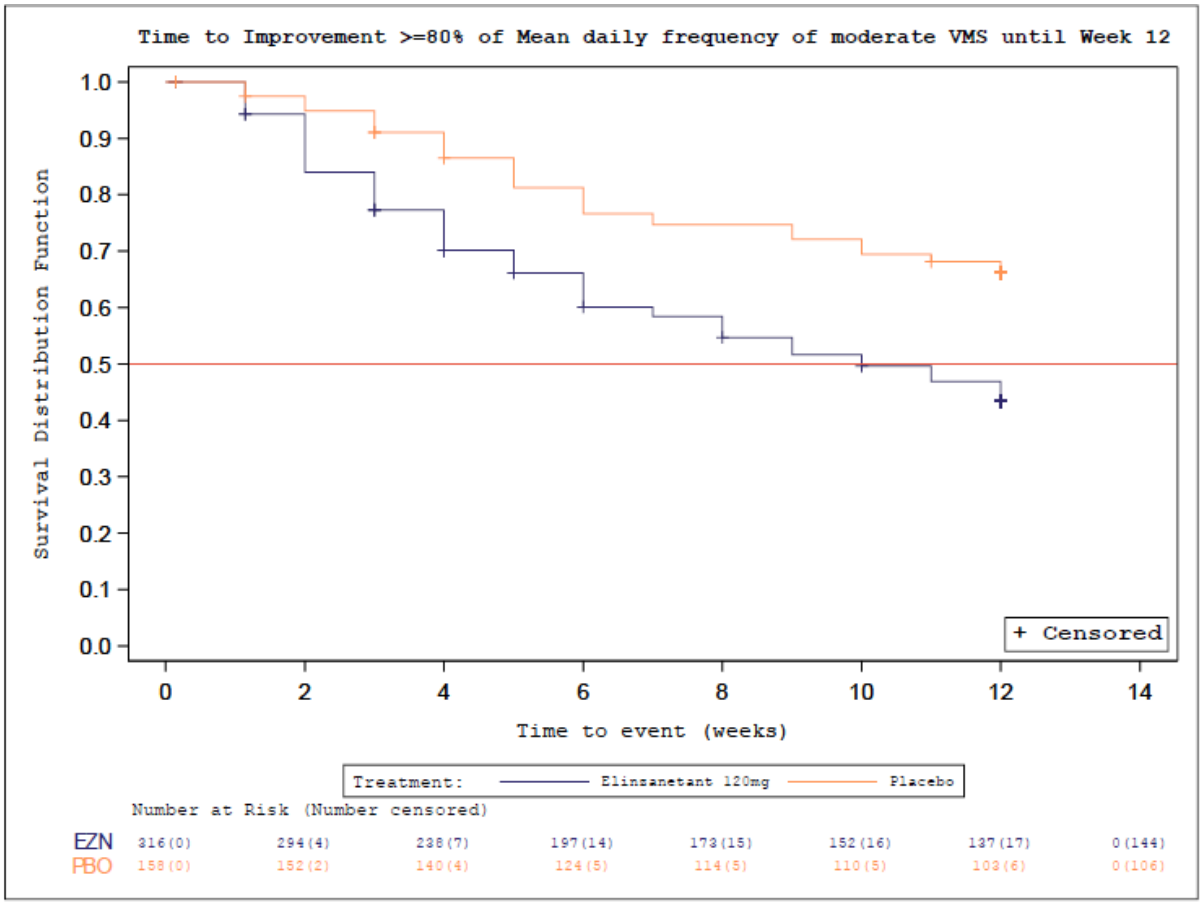


Abbildung 9: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

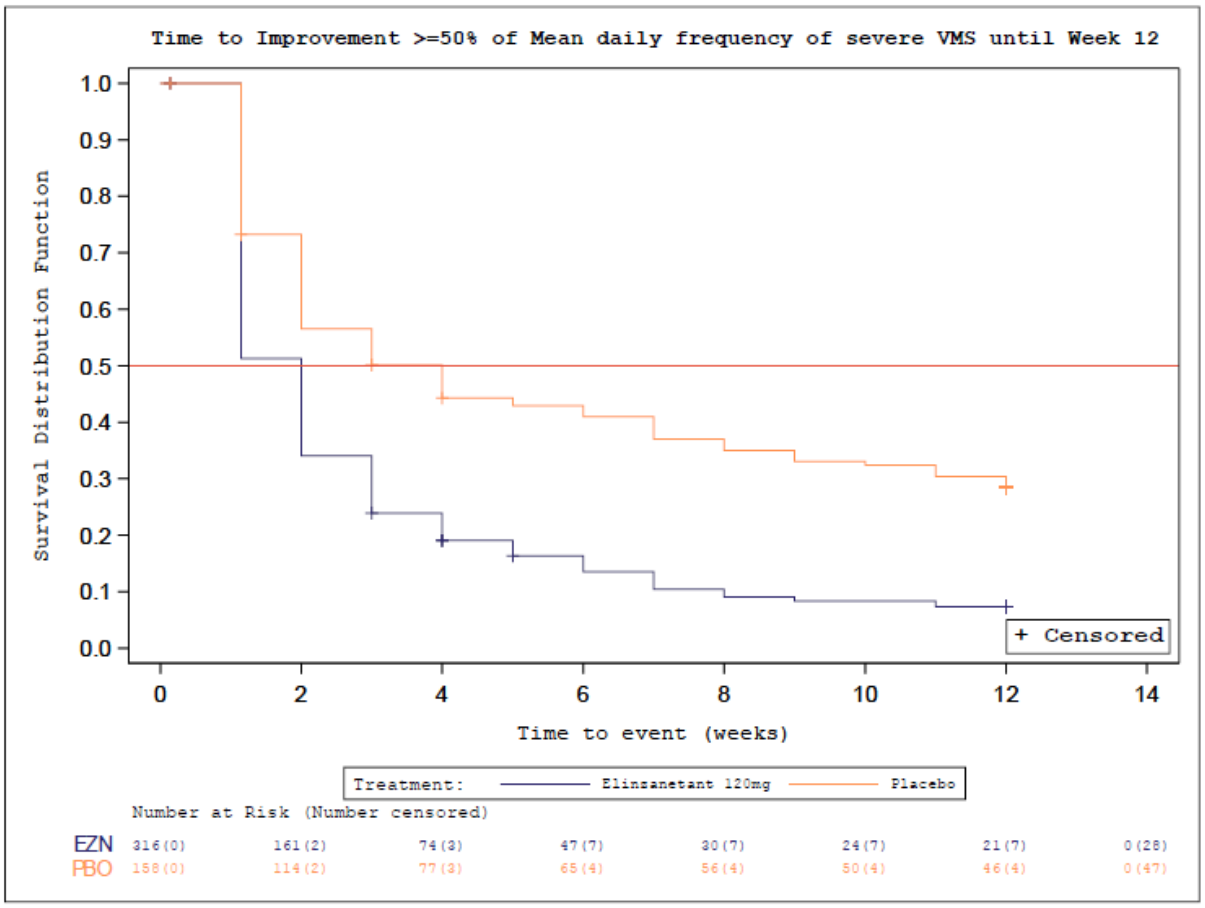


Abbildung 10: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

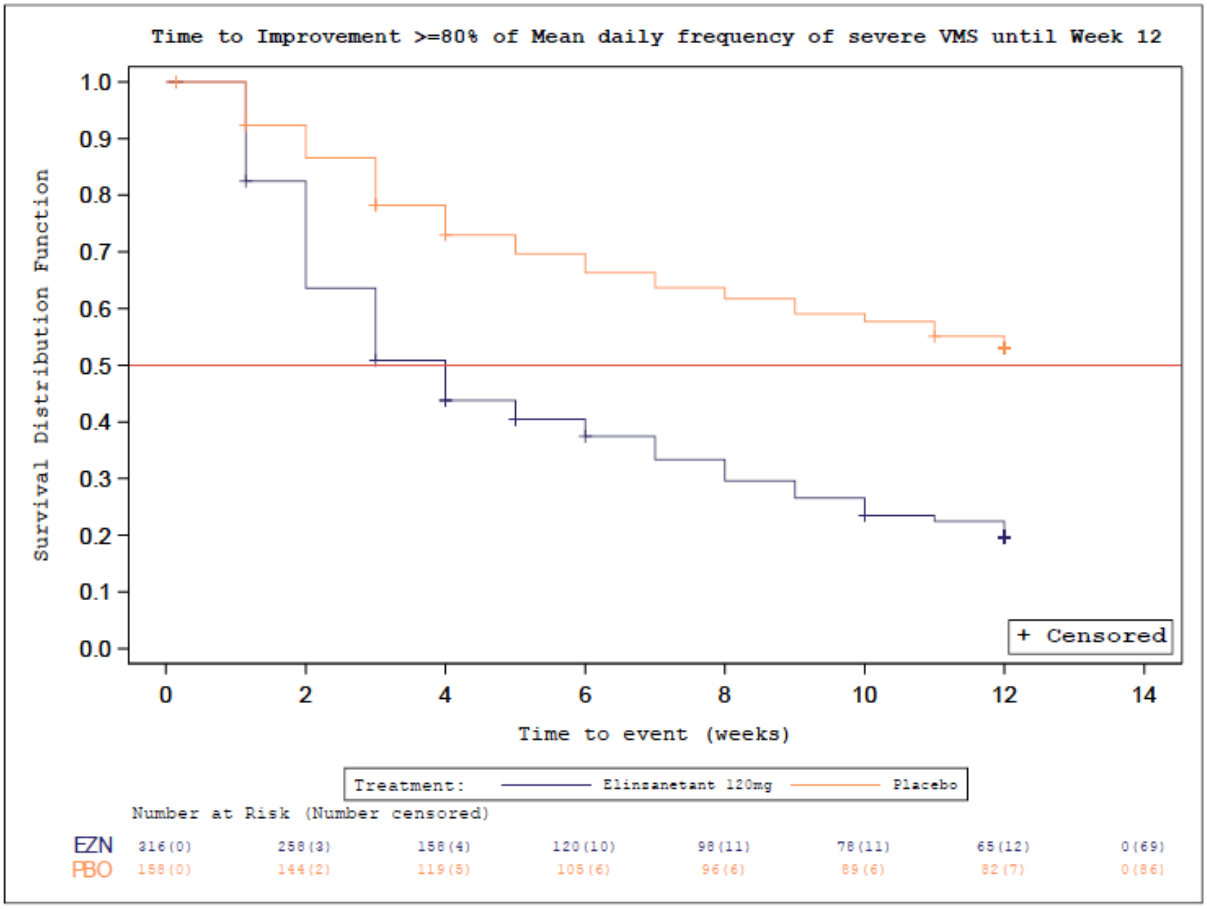


Abbildung 11: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

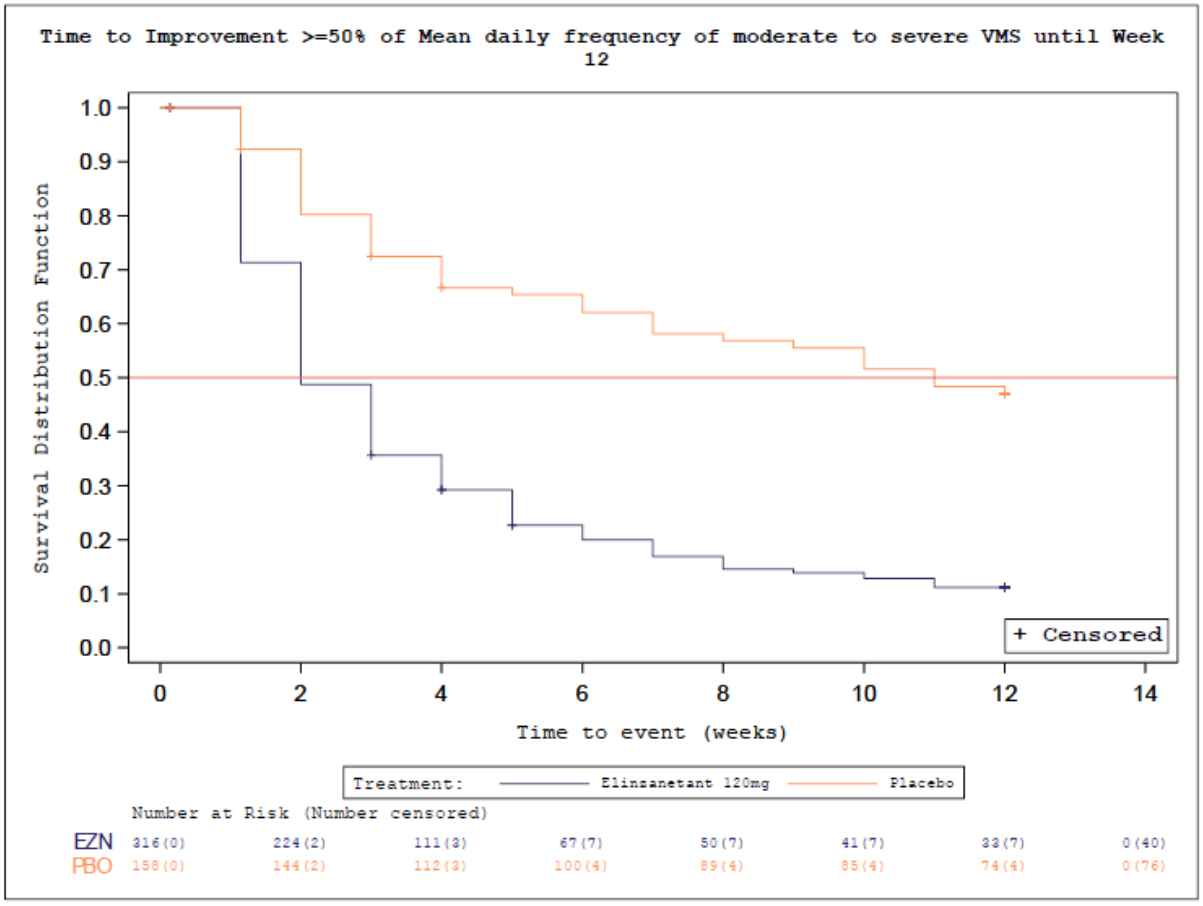


Abbildung 12: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

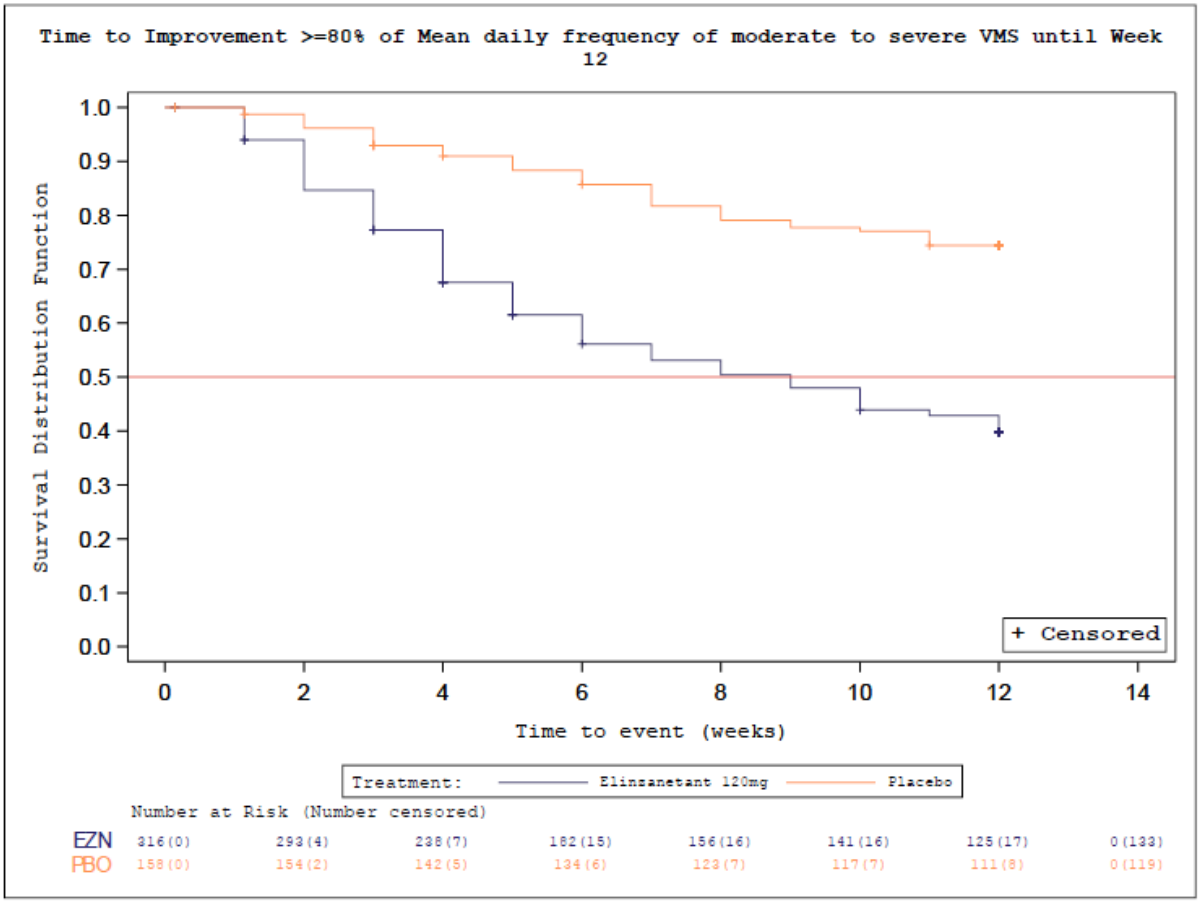


Abbildung 13: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

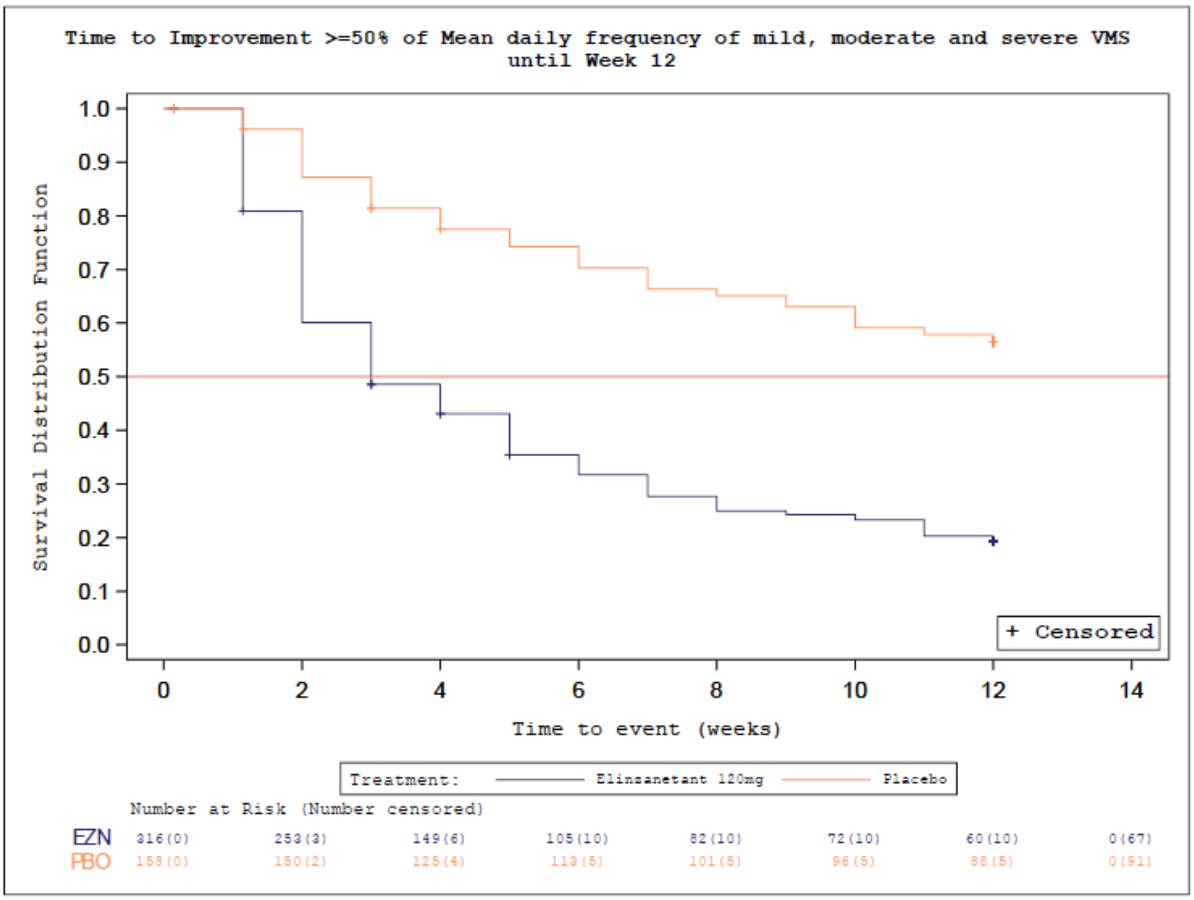


Abbildung 14: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

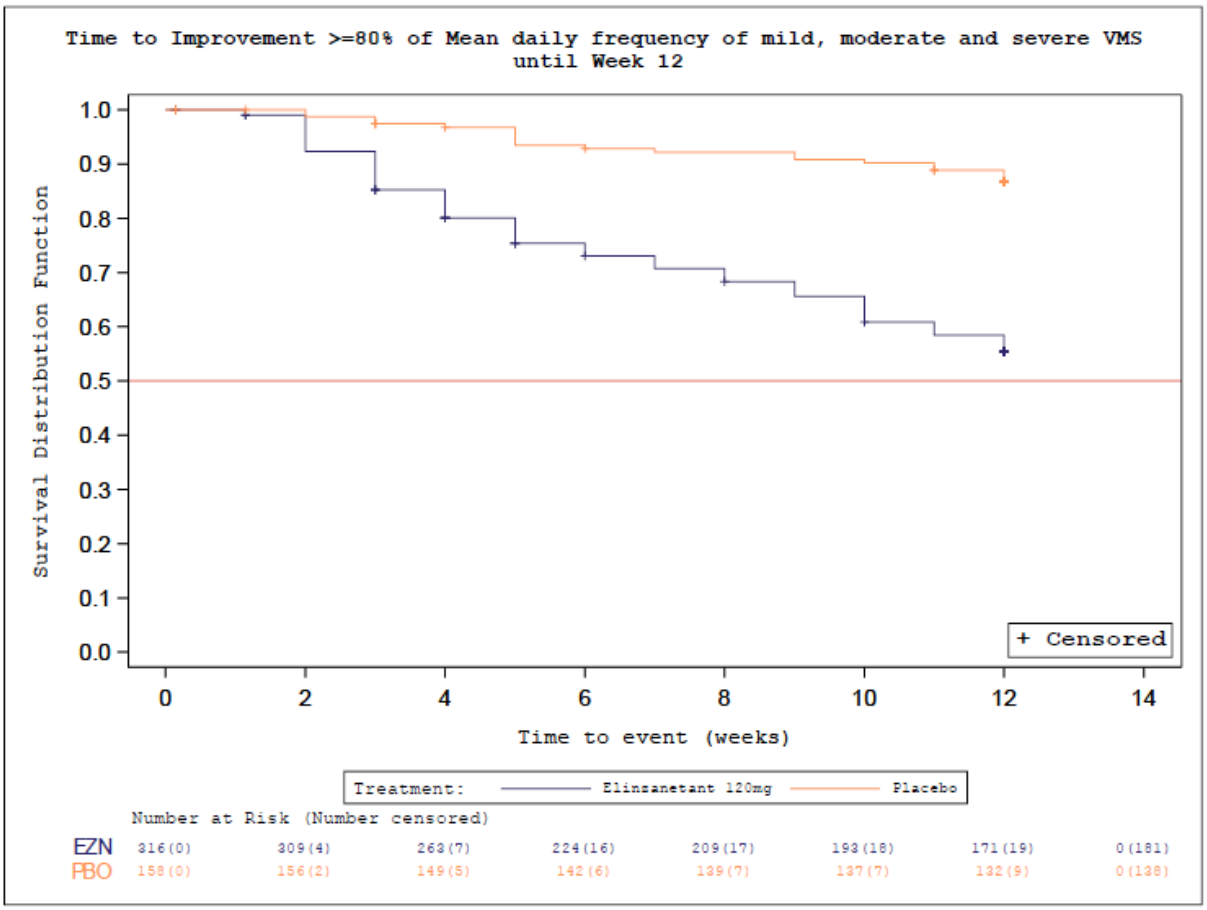


Abbildung 15: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 iVMS-Schweregrad – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von iVMS-Schweregrad

Studie	Operationalisierung
OASIS-4	Erfassung des iVMS-Schweregrads: Von den Patientinnen wurde ein elektronisches Tagebuch (HFDD) geführt, in welchem die Häufigkeit und der Schweregrad der VMS vermerkt wurden. Siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1. iVMS-Schwere: Der mittlere tägliche Schweregrad der moderaten und schweren iVMS zu Baseline wird wie folgt berechnet: $$\frac{(2 \times \text{Anzahl der moderaten iVMS an Tag x}) + (3 \times \text{Anzahl der schweren iVMS an Tag x})}{\text{Gesamtanzahl der moderaten bis schwere VMS an Tag x}}$$ Wenn an einem Tag keine moderaten oder schweren iVMS gemeldet werden, wird der mittlere Schweregrad an diesem Tag auf 0 gesetzt. Nachdem der mittlere tägliche Schweregrad für jeden Tag berechnet wurde, wird der Durchschnitt dieser Werte über den 14-tägigen Baseline-Zeitraum berechnet. Die Einschlusskriterien verlangen, dass mindestens an elf Tagen Daten verfügbar sind, um den Baseline-Wert zu berechnen. Der Schweregrad zu Baseline wird also wie folgt berechnet: $$\frac{\text{Summe der mittleren täglichen Werte für den Schweregrad der verfügbare Tage}}{\text{Anzahl der verfügbaren Tage}}$$ Der Schweregrad der moderaten und schweren iVMS während der Behandlung wird täglich wie folgt berechnet: $$\frac{\begin{array}{c}(1 \times \text{Anzahl der milden iVMS}) + (2 \times \text{Anzahl der moderaten iVMS}) + \\ (3 \times \text{Anzahl der schweren iVMS}) \text{ jeweils an Tag x}\end{array}}{\text{Gesamtanzahl der milden , moderaten und schweren iVMS an Tag x}}$$ Wenn an einem Tag keine iVMS (unabhängig vom Schweregrad) gemeldet wurden, wird der mittlere Schweregrad an diesem Tag auf 0 gesetzt. Wenn an mehr als zwei Tagen innerhalb einer Woche keine Daten vorliegen, wird der Wert für diese Woche als fehlend gesetzt und es erfolgt keine Imputation der fehlenden Werte. Der Schweregrad der iVMS wird für jede Woche der Behandlungsphase berechnet, basierend auf den verfügbaren Daten der jeweiligen Woche. Speziell zu Woche 12 sind das die Tage 78-84. Tag 1 entspricht dem Tag des Behandlungsbeginns. Die Berechnung der Schweregrad milder, moderater und schwerer iVMS bzw. moderater und schwerer iVMS (inkl. milder iVMS nach Baseline) erfolgte analog zur zuvor beschriebenen Vorgehensweise, wobei zusätzlich die milden iVMS in die Auswertung einbezogen wurden. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:* • Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer iVMS

Studie	Operationalisierung
	• Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer iVMS • Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline) Es erfolgte eine Auswertung des Schweregrads der VMS über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2. Ergänzend wird die im SAP präspezifizierte Analyse dargestellt, bei denen die milden VMS zu Baseline mit in die Berechnung der moderaten und schweren VMS inkludiert wurden.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für iVMS-Schweregrad in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-27 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Schweregrad der iVMS wurde in der Studie OASIS-4 mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs, von den Patientinnen erfasst. Für die Patientinnen lag

sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der iVMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt VMS-Schweregrad für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Die Rücklaufquoten lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Ergänzend werden die Rücklaufquoten dargestellt, bei denen die Studienabbrecher ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten des HFDD zum iVMS-Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Schweregrad moderater und schwerer iVMS / milder, moderater und schwerer iVMS / moderater und schwerer iVMS (inkl. milder iVMS nach Baseline)				
Baseline	316	316 (100,0)	158	157 (99,4)
Woche 1	316	314 (99,4)	158	156 (98,7)
Woche 2	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 3	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 4	316	306 (96,8)	158	152 (96,2)
Woche 5	316	302 (95,6)	158	150 (94,9)
Woche 6	316	296 (93,7)	158	151 (95,6)
Woche 7	316	297 (94,0)	158	149 (94,3)
Woche 8	316	297 (94,0)	158	149 (94,3)
Woche 9	316	294 (93,0)	158	150 (94,9)
Woche 10	316	293 (92,7)	158	147 (93,0)
Woche 11	316	293 (92,7)	158	150 (94,9)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 12	316	292 (92,4)	158	148 (93,7)
Woche 25	316	272 (86,1)	158	136 (86,1)
Woche 26	316	272 (86,1)	158	134 (84,8)
Woche 35	316	265 (83,9)	158	135 (85,4)
Woche 36	316	260 (82,3)	158	134 (84,8)
Woche 49	316	255 (80,7)	158	128 (81,0)
Woche 50[b]	316	249 (78,8)	158	126 (79,7)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)

b: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 25–26, 35–36 sowie 49–50.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten des HFDD zum iVMS-Schweregrad unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Schweregrad moderater und schwerer iVMS / milder, moderater und schwerer iVMS / moderater und schwerer iVMS (inkl. milder iVMS nach Baseline)				
Baseline	316	316 (100,0)	158	157 (99,4)
Woche 1	315	314 (99,7)	158	156 (98,7)
Woche 2	314	311 (99,0)	157	155 (98,7)
Woche 3	313	311 (99,4)	157	155 (98,7)
Woche 4	311	306 (98,4)	156	152 (97,4)
Woche 5	310	302 (97,4)	156	150 (96,2)
Woche 6	309	296 (95,8)	155	151 (97,4)
Woche 7	309	297 (96,1)	154	149 (96,8)
Woche 8	309	297 (96,1)	154	149 (96,8)
Woche 9	309	294 (95,1)	153	150 (98,0)
Woche 10	309	293 (94,8)	152	147 (96,7)
Woche 11	309	293 (94,8)	152	150 (98,7)
Woche 12	307	292 (95,1)	152	148 (97,4)
Woche 25	298	272 (91,3)	147	136 (92,5)
Woche 26	297	272 (91,6)	145	134 (92,4)
Woche 35	286	265 (92,7)	145	135 (93,1)
Woche 36	284	260 (91,5)	145	134 (92,4)
Woche 49	283	255 (90,1)	141	128 (90,8)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 50[b]	283	249 (88,0)	141	126 (89,4)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)

b: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 25–26, 35–36 sowie 49–50.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-30: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt iVMS-Schweregrad zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer iVMS										
	316	2,50 (0,22)	314	-0,34 [-0,39; -0,29]	157	2,51 (0,22)	156	-0,13 [-0,20; -0,06]	-0,21 (0,04) [-0,29; -0,13] Hedges' g: **-0,49 [-0,68; -0,29]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer iVMS										
	316	2,26 (0,33)	314	-0,41 [-0,45; -0,37]	157	2,24 (0,33)	156	-0,15 [-0,22; -0,09]	-0,26 (0,04) [-0,33; -0,18] Hedges' g: **-0,65 [-0,85; -0,46]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline)										
	316	2,49 (0,24)	314	-0,79 [-0,84; -0,73]	157	2,49 (0,22)	156	-0,45 [-0,53; -0,38]	-0,33 (0,05) [-0,42; -0,24] Hedges' g: **-0,70 [-0,89; -0,50]**	**<0,0001**

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführten Auswertungen bezüglich der Veränderung des Schweregrads der iVMS zeigten durchweg einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,49 [-0,68; -0,29]; -0,65 [-0,85; -0,46] und -0,70 [-0,89; -0,50]).**

Folgende Verlaufskurven zeigen, dass eine Behandlung mit Elinzanetant im Vergleich zur Kontrolle zu einer kontinuierlich zunehmenden mittleren Veränderung des Schweregrads der moderaten bis schweren iVMS, der milden, moderaten und schweren iVMS bzw. der moderaten bis schweren iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline) führte. Erste Unterschiede waren bereits ab Woche 1 zu beobachten und zeigten jeweils einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12 (siehe Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18). Anschließend blieb die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert und bis zum Behandlungsende erhalten. Nach dem Behandlungswechsel in Woche 12 zeigte sich auch jeweils in der ursprünglich mit Placebo behandelten Gruppe eine deutliche mittlere Abnahme des Schweregrads von iVMS. Dieser Effekt trat jeweils nach Umstellung auf Elinzanetant auf und entsprach hinsichtlich des Ausmaßes und Verlaufs in etwa dem zuvor beobachteten Ansprechen im Elinzanetant-Arm.

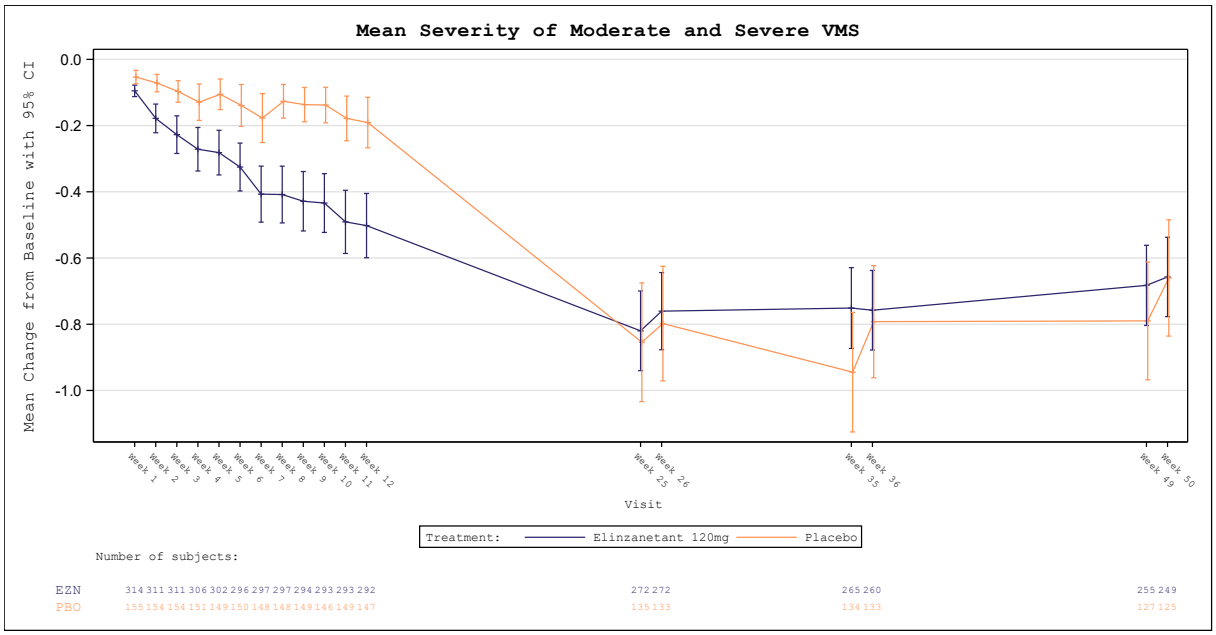


Abbildung 16: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads der moderaten und schweren iVMS bis Woche 50 (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome

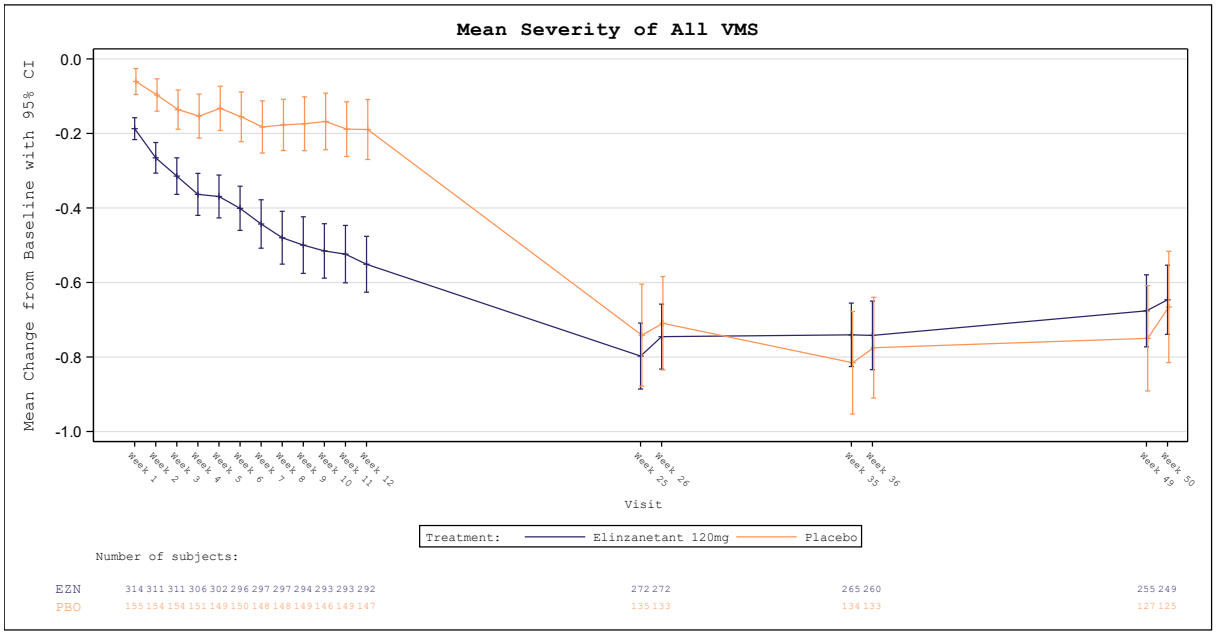


Abbildung 17: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 50 (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome

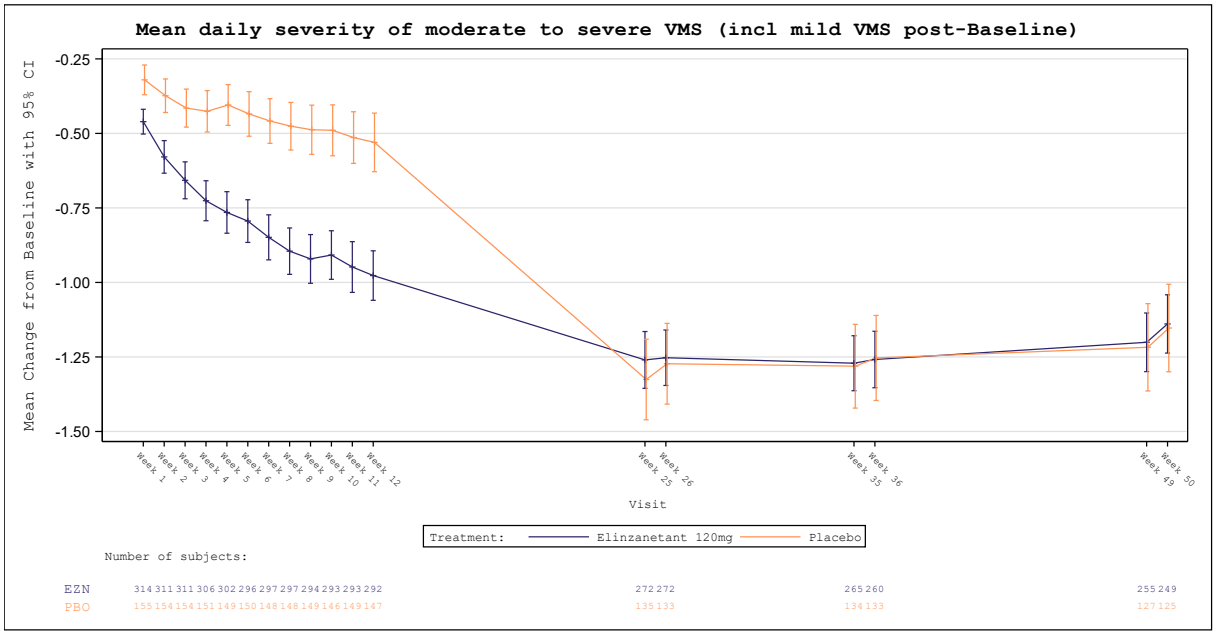


Abbildung 18: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads der moderaten bis schweren iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline) bis Woche 50 (OASIS-4)

iVMS: Induzierte vasomotorische Symptome

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde lediglich eine Studie für die Teilpopulation der Patientinnen mit iVMS eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 iVMS und nächtliche Schlafstörungen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von iVMS und nächtlichen Schlafstörungen

Studie	Operationalisierung
OASIS-4	<u>Erfassung der iVMS und nächtlichen Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD:</u> Von den Patientinnen wurde ein elektronisches Tagebuch (HFDD) geführt, in welchem auch die Anzahl der nächtlichen Aufwachphasen sowie die durch iVMS verursachten Schlafstörungen und damit der indirekte Effekt von iVMS auf den Schlaf dokumentiert werden. Siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1. Zusätzlich bewerteten die Patientinnen die Schlafstörungen aufgrund von VMS in der vergangenen Nacht anhand der folgenden Skala: - Überhaupt nicht - Ein weinig - Etwas - Erheblich - Sehr stark Die Berechnung der mittleren täglichen Anzahl für die nächtliche Aufwachphasen zu Baseline wird berechnet aus den verfügbaren Tagen während der 14 Tage vor Behandlungsbeginn: $\frac{\text{Gesamtanzahl der nächtlichen Aufwachphsen während der 14 Tage vor Behandlungsbeginn}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Morgendaten}}$ Ebenso wird die Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen für jede Woche während der Behandlungsphase anhand der verfügbaren Daten der jeweiligen Woche berechnet und als mittlere tägliche Häufigkeit dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	$$\frac{\text{Gesamtanzahl der nächtlichen Aufwachphsen während dieser Woche}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Morgendaten während dieser Woche}}$$ Falls für mehr als zwei Tage innerhalb einer Woche keine Morgendaten vorliegen, wird der Wert für diese Woche als fehlend betrachtet und es erfolgt keine Imputation der fehlenden Werte. Die mittlere Anzahl der Tage mit „erheblichen“ oder „sehr starken“ Schlafstörungen aufgrund von iVMS berechnet, wird analog berechnet: $$\frac{\text{Gesamtanzahl der Tage mit Schlafstörungen, die mit "erheblich" oder "sehr stark" bewertet wurden während der 14 Tage vor Behandlungsbeginn}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Morgendaten}}$$ Ebenso die Berechnung während der Behandlung für jede Woche: $$\frac{\text{Gesamtanzahl der Tage mit Schlafstörungen, die mit "erheblichen" oder "sehr stark" bewertet wurden während dieser Woche}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Morgendaten während dieser Woche}}$$ <u>Analysen:</u> *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:* • Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen • Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen Es erfolgte eine Auswertung der Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges’ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für iVMS und nächtlichen Schlafstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-32 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt iVMS und nächtliche Schlafstörungen wurde in der Studie OASIS-4 unter anderem mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der Schlafstörungen ein klar definierter Leitfaden vor. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der Schlafstörungen falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Die Rücklaufquoten lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Ergänzend werden die Rücklaufquoten dargestellt, bei denen die Studienabbrecher ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten des HFDD zu iVMS und nächtliche Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen / Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen				
Baseline	316	312 (98,7)	158	157 (99,4)
Woche 1	316	314 (99,4)	158	155 (98,1)
Woche 2	316	309 (97,8)	158	154 (97,5)
Woche 3	316	307 (97,2)	158	155 (98,1)
Woche 4	316	304 (96,2)	158	152 (96,2)
Woche 5	316	299 (94,6)	158	149 (94,3)
Woche 6	316	291 (92,1)	158	150 (94,9)
Woche 7	316	292 (92,4)	158	148 (93,7)
Woche 8	316	292 (92,4)	158	144 (91,1)
Woche 9	316	291 (92,1)	158	148 (93,7)
Woche 10	316	289 (91,5)	158	147 (93,0)
Woche 11	316	290 (91,8)	158	147 (93,0)
Woche 12	316	290 (91,8)	158	143 (90,5)
Woche 25	316	257 (81,3)	158	130 (82,3)
Woche 26	316	259 (82,0)	158	130 (82,3)
Woche 35	316	247 (78,2)	158	131 (82,9)
Woche 36	316	246 (77,8)	158	129 (81,6)
Woche 49	316	241 (76,3)	158	117 (74,1)
Woche 50[b]	316	232 (73,4)	158	119 (75,3)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)

b: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 25–26, 35–36 sowie 49–50.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten des HFDD zu iVMS und nächtliche Schlafstörungen unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen / Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen				
Baseline	316	312 (98,7)	158	157 (99,4)
Woche 1	315	314 (99,7)	158	155 (98,1)
Woche 2	314	309 (98,4)	157	154 (98,1)
Woche 3	313	307 (98,1)	157	155 (98,7)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 4	311	304 (97,7)	156	152 (97,4)
Woche 5	310	299 (96,5)	156	149 (95,5)
Woche 6	309	291 (94,2)	155	150 (96,8)
Woche 7	309	292 (94,5)	154	148 (96,1)
Woche 8	309	292 (94,5)	154	144 (93,5)
Woche 9	309	291 (94,2)	153	148 (96,7)
Woche 10	309	289 (93,5)	152	147 (96,7)
Woche 11	309	290 (93,9)	152	147 (96,7)
Woche 12	307	290 (94,5)	152	143 (94,1)
Woche 25	298	257 (86,2)	147	130 (88,4)
Woche 26	297	259 (87,2)	145	130 (89,7)
Woche 35	286	247 (86,4)	145	131 (90,3)
Woche 36	284	246 (86,6)	145	129 (89,0)
Woche 49	283	241 (85,2)	141	117 (83,0)
Woche 50[b]	283	232 (82,0)	141	119 (84,4)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)

b: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 25–26, 35–36 sowie 49–50.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-35: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt iVMS und nächtliche Schlafstörungen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen										
	312	3,72 (2,27)	311	-1,71 [-1,81; -1,60]	157	3,55 (1,96)	155	-0,90 [-1,05; -0,75]	-0,81 (0,09) [-1,00; -0,63] Hedges' g: **-0,86 [-1,06; -0,65]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen										
	312	0,50 (0,36)	311	-0,38 [-0,39; -0,36]	157	0,49 (0,37)	155	-0,27 [-0,29; -0,24]	-0,11 (0,02) [-0,14; -0,08] Hedges' g: **-0,63 [-0,83; -0,44]**	**<0,0001**

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung der Häufigkeit nächtlicher Aufwachphasen bzw. der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen zeigten jeweils einen **statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,86 [-1,06; -0,65] bzw. -0,63 [-0,83; -0,44]).**

Folgende Verlaufskurven zeigen, dass eine Behandlung mit Elinzanetant im Vergleich zur Kontrolle zu einer kontinuierlich zunehmenden mittleren Abnahme der Häufigkeit nächtlicher Aufwachphasen als auch zu einer kontinuierlich zunehmenden mittleren Abnahme der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen verursacht durch iVMS führte. Erste Unterschiede waren bereits ab Woche 1 zu beobachten und zeigte jeweils einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12 (siehe Abbildung 19 und Abbildung 20). Anschließend blieb die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert und bis zum Behandlungsende erhalten. Nach dem Behandlungswechsel in Woche 12 zeigte sich auch jeweils in der ursprünglich mit Placebo behandelten Gruppe eine deutliche mittlere Abnahme in den Häufigkeiten der Schlafstörungen (Häufigkeit nächtlicher Aufwachphasen und Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen). Dieser Effekt trat jeweils nach Umstellung auf Elinzanetant auf und entsprach hinsichtlich des Ausmaßes und Verlaufs in etwa dem zuvor beobachteten Ansprechen im Elinzanetant-Arm.

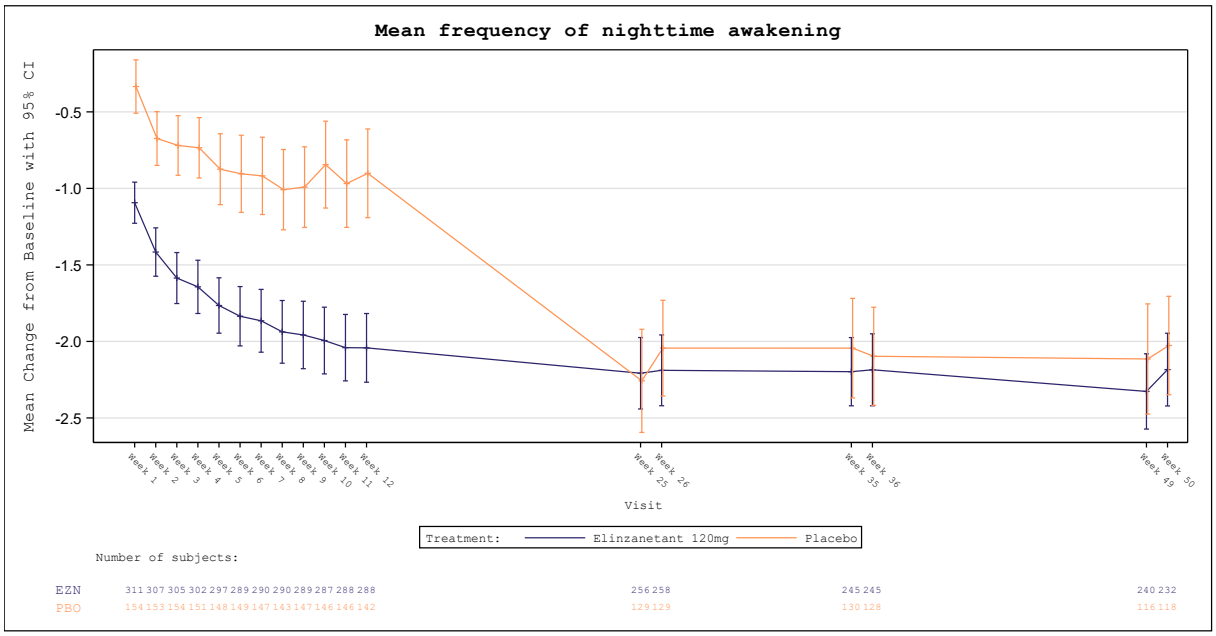


Abbildung 19: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Aufwachphasen bis Woche 50 (OASIS-4)

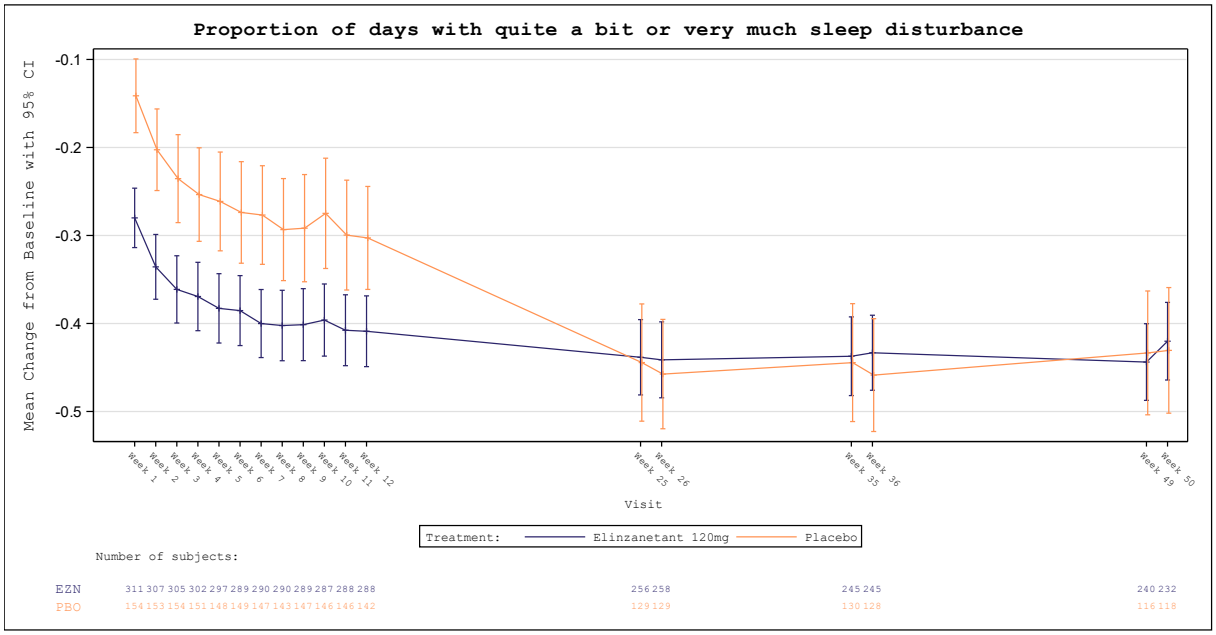


Abbildung 20: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der Tage mit ziemlichen oder sehr starken Schlafstörungen bis Woche 50 (OASIS-4)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde lediglich eine Studie für die Teilpopulation der Patientinnen mit iVMS eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 PROMIS SD-SF-8b – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von allgemeinen Schlafstörungen gemessen anhand des Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b (PROMIS SD-SF-8b)

Studie	Operationalisierung
OASIS-4	Erfassung der allgemeinen Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b: Die allgemeinen Schlafstörungen wurden mit Hilfe des Fragebogens PROMIS SD-SF-8b erhoben. Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen zu Baseline und bis zu Woche 4 wöchentlich und danach in den Wochen 8, 12, 16, 26, 36, 52 und Woche 56 (Follow-up-Visite) ausgefüllt. Der Fragebogen erhebt unmittelbare Wahrnehmungen von unruhigem Schlaf, Zufriedenheit mit dem Schlaf, erholsamem Schlaf, Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen, Dauer des Schlafs und die Schlafqualität. Der PROMIS SD-SF-8b umfasst acht Items, die die Schlafqualität, die Schlaftiefe, die mit dem Schlaf verbundene Erholung, die Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen sowie die Angemessenheit und Zufriedenheit mit dem Schlaf abfragen und auf einer 5-Punkte Skala, die von „überhaupt nicht“, „nie“, „sehr schlecht“ bis „sehr viel“, „immer“ oder „sehr gut“ reicht, bewerten. Vier der Items werden invers bewertet. Die individuellen Item-Scores einer Patientin werden summiert, um einen Gesamtscore (Rohwert) zu berechnen. Die Rohwerte liegen im Bereich von 8 bis 40, wobei höhere Werte auf eine stärkere Schlafstörung hinweisen. Anschließend werden die Rohwerte in T-Scores umgerechnet, um Vergleiche mit Normwerten der allgemeinen US-Bevölkerung zu ermöglichen. Die entsprechende Umrechnungstabelle ist in dem PROMIS Sleep Disturbance-Scoring Manual enthalten [68]. Die T-Scores werden in der konfirmatorischen Analyse verwendet. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Analysen *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:* • Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores Es erfolgte eine Auswertung des PROMIS SD-SF-8b über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-37 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt PROMIS SD-SF-8b wurde in der Studie OASIS-4 von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PROMIS SD-SF-8b für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Die Rücklaufquoten lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Ergänzend werden die Rücklaufquoten dargestellt, bei denen die Studienabbrecherinnen ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore				
Baseline	316	313 (99,1)	158	155 (98,1)
Woche 1	316	312 (98,7)	158	152 (96,2)
Woche 2	316	307 (97,2)	158	154 (97,5)
Woche 3	316	307 (97,2)	158	152 (96,2)
Woche 4	316	305 (96,5)	158	151 (95,6)
Woche 8	316	295 (93,4)	158	149 (94,3)
Woche 12	316	291 (92,1)	158	149 (94,3)
Woche 16	316	254 (80,4)	158	124 (78,5)
Woche 26	316	254 (80,4)	158	130 (82,3)
Woche 36	316	249 (78,8)	158	131 (82,9)
Woche 52	316	233 (73,7)	157	112 (71,3)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore				
Baseline	316	313 (99,1)	158	155 (98,1)
Woche 1	315	312 (99,0)	158	152 (96,2)
Woche 2	314	307 (97,8)	157	154 (98,1)
Woche 3	313	307 (98,1)	157	152 (96,8)
Woche 4	311	305 (98,1)	156	151 (96,8)
Woche 8	309	295 (95,5)	154	149 (96,8)
Woche 12	307	291 (94,8)	152	149 (98,0)
Woche 16	304	254 (83,6)	149	124 (83,2)
Woche 26	297	254 (85,5)	145	130 (89,7)
Woche 36	284	249 (87,7)	145	131 (90,3)
Woche 52	280	233 (83,2)	140	112 (80,0)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-40: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Allgemeine Schlafstörungen anhand des PROMIS SD-SF-8b zu Woche12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	**Elinzanetant**				**Placebo**				**Elinzanetant vs. Kontrolle**	
	N	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores										
	313	60,60 (6,33)	311	-9,35 [-9,81; -8,88]	155	60,74 (6,80)	153	-4,21 [-4,87; -3,55]	-5,13 (0,41) [-5,94; -4,33] Hedges' g: **-1,23 [-1,44; -1,02]**	**<0,0001**

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung des T-Gesamtscores im PROMIS SD-SF-8b zeigten einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -1,23 [-1,44; -1,02]).**

Folgende Verlaufskurven zeigen, dass eine Behandlung mit Elinzanetant im Vergleich zur Kontrolle zu einer kontinuierlich zunehmenden mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores führte. Ein erster Unterschied war bereits ab Woche 1 zu beobachten und zeigte einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12 (siehe Abbildung 21). Anschließend blieb die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert und bis zum Behandlungsende erhalten. Nach dem Behandlungswechsel in Woche 12 zeigte sich auch jeweils in der ursprünglich mit Placebo behandelten Gruppe eine deutliche mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores. Dieser Effekt trat nach Umstellung auf Elinzanetant auf und entsprach hinsichtlich des Ausmaßes und Verlaufs in etwa dem zuvor beobachteten Ansprechen im Elinzanetant-Arm.

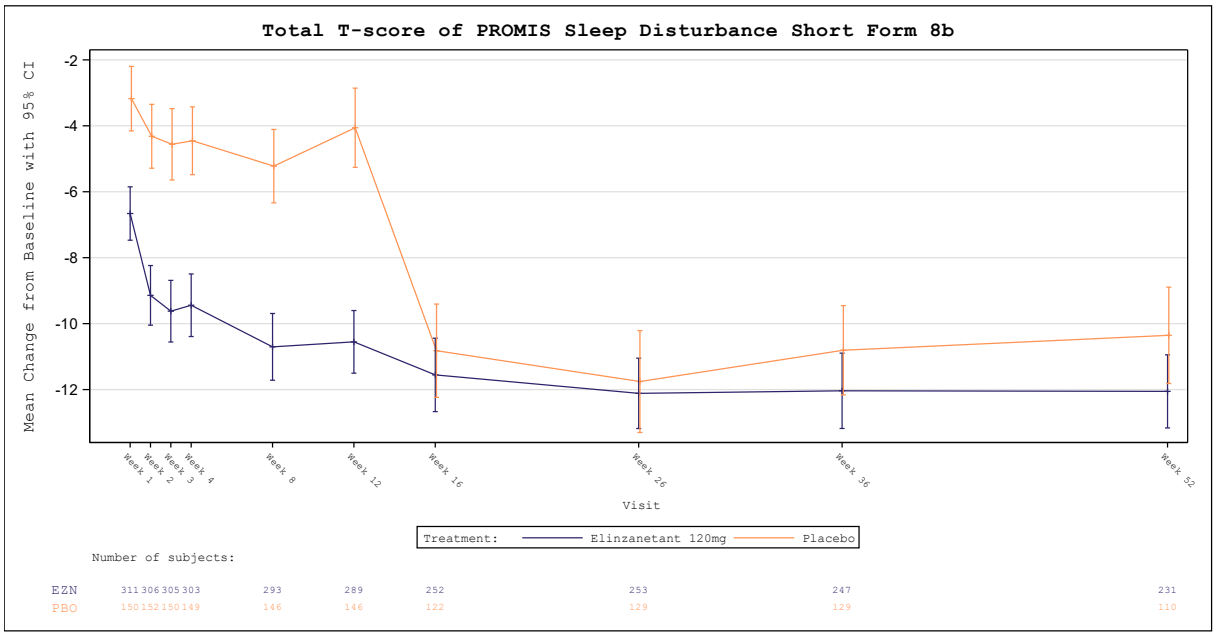


Abbildung 21: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis Woche 52 (OASIS-4)
PROMIS SD-SF-8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde lediglich eine Studie für die Teilpopulation der Patientinnen mit iVMS eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 ISI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-41: Operationalisierung der Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des Insomnia Severity Index

Studie	Operationalisierung
OASIS-4	Erfassung der Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI: Der ISI ist ein siebenstufiges Instrument zur Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der Schwere der Schlaflosigkeit sowie der Auswirkungen auf die Tagesfunktionen bei Erwachsenen in den letzten zwei Wochen und damit über einen längeren Zeitraum erfasst. Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst zu Baseline, zu Woche 4, 8, 12, 16, 26, 36, 52 und zu Woche 56 ausgefüllt. Die sieben Fragen beziehen sich auf: - Schwierigkeiten beim Einschlafen - Schwierigkeiten beim Durchzuschlafen - Probleme mit zu frühem Erwachen - Zufriedenheit/Unzufriedenheit mit dem aktuellen Schlafmuster - Wahrnehmbarkeit der Schlafprobleme durch Andere - Sorgen/Belastung durch Schlafprobleme - Ausmaß der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Schlafprobleme Die Bewertung erfolgt auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 bis 4, je nach Item - Items 1–3: 0 = „gar nicht“ bis 4 = „sehr stark“ - Item 4: 0 = „sehr zufrieden“ bis 4 = „sehr unzufrieden“ - Item 5: 0 = „überhaupt nicht wahrnehmbar“ bis 4 = „sehr stark wahrnehmbar“ - Item 6: 0 = „überhaupt nicht besorgt“ bis 4 = „sehr besorgt“ - Item 7: 0 = „überhaupt nicht beeinträchtigend“ bis 4 = „sehr stark beeinträchtigend“ Die Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der einzelnen Item-Werte (maximal 28 Punkte). Auf Basis der Punktzahl wird die Schwere der Schlaflosigkeit klassifiziert: - 0–7 Punkte = klinisch nicht bedeutsame Insomnie - 8–14 Punkte = Subklinische Insomnie

Studie	Operationalisierung
	- 15–21 Punkte = Klinische Insomnie (mittlere Ausprägung) - 22–28 Punkte = Klinische Insomnie (schwere Ausprägung) Fehlende Werte werden nicht imputiert. <u>Analysen:</u> *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:* • Mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores Es erfolgte eine Auswertung des ISI über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-42 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt ISI wurde in der Studie OASIS-4 anhand des validierten Fragebogens von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ISI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Die Rücklaufquoten lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Ergänzend werden die Rücklaufquoten dargestellt, bei denen die Studienabbrecherinnen ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für den ISI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
ISI-Gesamtscore				
Baseline	316	313 (99,1)	158	155 (98,1)
Woche 4	316	305 (96,5)	158	152 (96,2)
Woche 8	316	294 (93,0)	158	149 (94,3)
Woche 12	316	291 (92,1)	158	148 (93,7)
Woche 16	316	251 (79,4)	158	124 (78,5)
Woche 26	316	254 (80,4)	158	129 (81,6)
Woche 36	316	248 (78,5)	158	131 (82,9)
Woche 52	316	233 (73,7)	157	112 (71,3)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den ISI unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
ISI-Gesamtscore				
Baseline	316	313 (99,1)	158	155 (98,1)
Woche 4	311	305 (98,1)	156	152 (97,4)
Woche 8	309	294 (95,1)	154	149 (96,8)
Woche 12	307	291 (94,8)	152	148 (97,4)
Woche 16	304	251 (82,6)	149	124 (83,2)
Woche 26	297	254 (85,5)	145	129 (89,0)
Woche 36	284	248 (87,3)	145	131 (90,3)
Woche 52	280	233 (83,2)	140	112 (80,0)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-45: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores										
	313	16,26 (5,17)	306	-6,87 [-7,32; -6,42]	155	16,19 (5,34)	152	-3,54 [-4,18; -2,90]	-3,32 (0,40) [-4,10; -2,55] Hedges' g: **-0,83 [-1,03; -0,63]**	**<0,0001**

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführte Auswertung der mittleren Veränderung des ISI-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12 zeigte einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges´ g [95%-KI]: -0,83 [-1,03; -0,63]).**

Folgende Verlaufskurven zeigen, dass eine Behandlung mit Elinzanetant im Vergleich zur Kontrolle zu einer zunehmenden mittleren Veränderung des ISI-Gesamtscores führte. Ein erster Unterschied war bereits ab Woche 4 zu beobachten und zeigte einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12 (siehe Abbildung 22). Anschließend blieb die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert und bis zum Behandlungsende erhalten. Nach dem Behandlungswechsel in Woche 12 zeigte sich auch in der ursprünglich mit Placebo behandelten Gruppe eine deutliche mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores. Dieser Effekt trat nach Umstellung auf Elinzanetant auf und entsprach hinsichtlich des Ausmaßes und Verlaufs in etwa dem zuvor beobachteten Ansprechen im Elinzanetant-Arm.

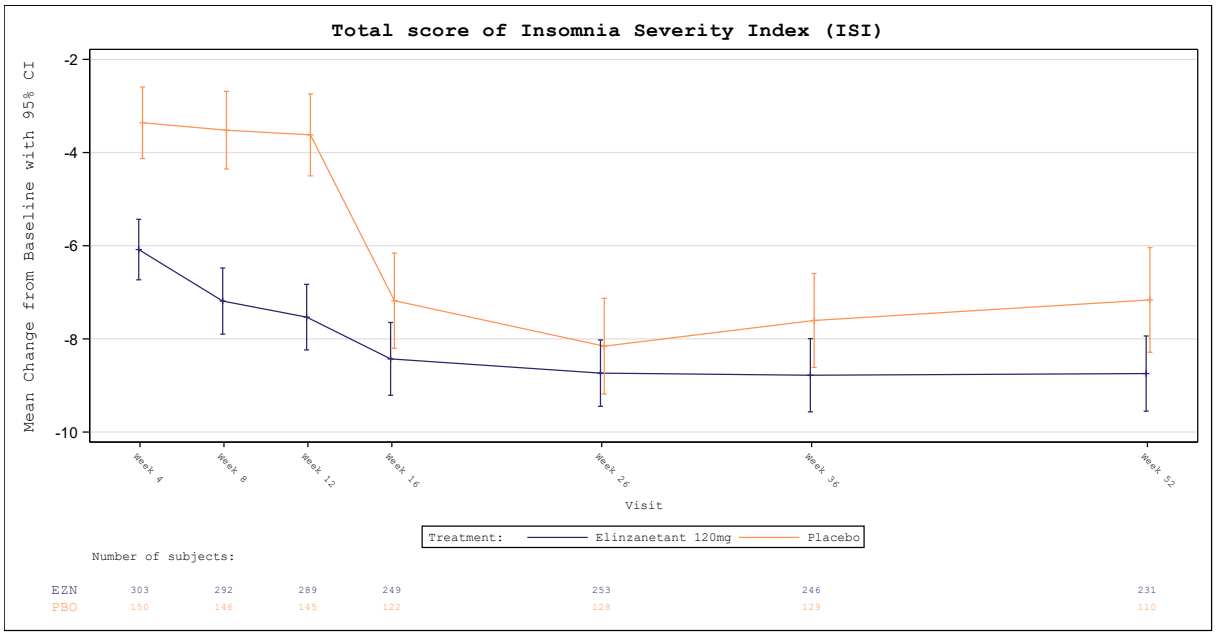


Abbildung 22: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des ISI-Gesamtscores bis Woche 52 (OASIS-4)
ISI: Insomnia Severity Index

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde lediglich eine Studie für die Teilpopulation der Patientinnen mit iVMS eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 BDI-II – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Depressive Symptome gemessen anhand des Beck Depression Inventory-II (BDI-II)

Studie	Operationalisierung
OASIS-4	Erfassung von depressiven Symptomen gemessen anhand des BDI-II Der BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsinstrument und besteht aus 21 Items zur Beurteilung der Schwere einer Depression in den vergangenen zwei Wochen. Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen zu Baseline, zu Woche 4, 8, 12, 16, 26, 36, 52 und Woche 56 (Follow-up-Visite) ausgefüllt. Die 21 Items beziehen sich auf verschiedene depressive Symptome, darunter: - Traurigkeit - Pessimismus - Versagensgefühle - Verlust der Freude - Schuldgefühle - Gefühle der Bestrafung - Selbstablehnung - Selbstkritik - Suizidgedanken oder -wünsche - Weinen - Unruhe (Agitiertheit) - Interessenverlust - Unentschlossenheit - Wertlosigkeitsgefühle - Energieverlust - Veränderungen im Schlafverhalten - Reizbarkeit - Veränderungen im Appetit - Konzentrationsschwierigkeiten - Müdigkeit oder Erschöpfung

Studie	Operationalisierung
	- Verlust des Interesses an Sexualität Jedes Item enthält eine Liste von vier Antwortmöglichkeiten, die zunehmende Schweregrade des Symptoms beschreiben, mit Ausnahme der Items "Veränderungen im Schlafverhalten" und "Veränderungen im Appetit", die jeweils sieben Antwortmöglichkeiten umfassen. Die Bewertung erfolgt auf einer 4-Punkte-Skala von 0 bis 3: Für Items mit vier Antwortmöglichkeiten: 0 = überhaupt nicht; 1 = leicht; 2 = moderat; 3 = extrem. Für Items mit sieben Antwortmöglichkeiten (Schlafverhalten und Appetit): Antwortoption 1 → Score = 0 Antwortoption 2 oder 3 → Score = 1 Antwortoption 4 oder 5 → Score = 2 Antwortoption 6 oder 7 → Score = 3 Die Gesamtpunktzahl wird durch die Summe der Bewertungen aller 21 Items berechnet und kann zwischen 0 und 63 liegen. Höhere Werte im BDI-II-Score deuten somit auf schwerere depressive Symptome hin. Im BDI-II wird eine Punktzahl von 0-9 als keine Depression, 10-18 als leichte Depression, 19-29 als mäßige Depression und 30-63 als schwere Depression interpretiert, wobei bereits ab 10 Punkten von einer leichten Depression ausgegangen wird. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:* • Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtscores Es erfolgte eine Auswertung des BDI-II über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-47 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Depressive Symptome wurde in der Studie OASIS-4 anhand des standardisierten Fragebogens BDI-II von den Patientinnen selbst erfasst. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BDI-II für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Die Rücklaufquoten lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Ergänzend werden die Rücklaufquoten dargestellt, bei denen die Studienabbrecherinnen ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für den BDI-II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
BDI-II-Gesamtscore				
Baseline	316	316 (100,0)	158	158 (100,0)
Woche 4	316	299 (94,6)	158	147 (93,0)
Woche 8	316	289 (91,5)	158	147 (93,0)
Woche 12	316	287 (90,8)	158	144 (91,1)
Woche 16	316	248 (78,5)	158	119 (75,3)
Woche 26	316	251 (79,4)	158	129 (81,6)
Woche 36	316	244 (77,2)	158	130 (82,3)
Woche 52	316	231 (73,1)	157	112 (71,3)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den BDI-II unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
BDI-II-Gesamtscore				
Baseline	316	316 (100,0)	158	158 (100,0)
Woche 4	311	299 (96,1)	156	147 (94,2)
Woche 8	309	289 (93,5)	154	147 (95,5)
Woche 12	307	287 (93,5)	152	144 (94,7)
Woche 16	304	248 (81,6)	149	119 (79,9)
Woche 26	297	251 (84,5)	145	129 (89,0)
Woche 36	284	244 (85,9)	145	130 (89,7)
Woche 52	280	231 (82,5)	140	112 (80,0)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-50: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtscores										
	316	10,38 (8,01)	307	1,51 [0,85; 2,18]	158	10,70 (9,33)	154	2,03 [1,09; 2,97]	-0,51 (0,58) [-1,66; 0,64] Hedges' g -0,09 [-0,28; 0,11]	0,3799

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführte Auswertung der mittleren Veränderung des BDI-II-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12 zeigte keinen statistisch signifikanten, aber einen nummerischen Behandlungsvorteil zugunsten von Elinzanetant.

Über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum kommt es zu einer kontinuierlichen mittleren Abnahme des BDI-II-Gesamtscores im Elinzanetant-Arm gegenüber dem Kontrollarm (siehe Abbildung 23).

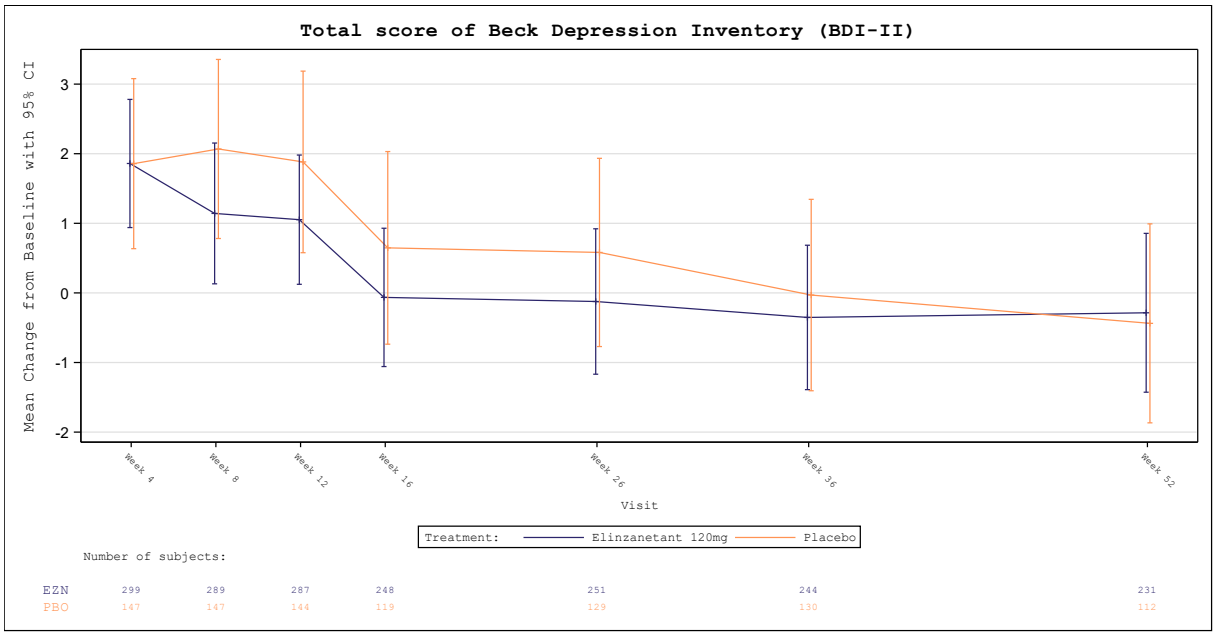


Abbildung 23: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des BDI-II bis Woche 52 (OASIS-4)
BDI-II: Beck Depression Inventory-II

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde lediglich eine Studie für die Teilpopulation der Patientinnen mit iVMS eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
OASIS-4	Erfassung des Gesundheitszustandes gemessen anhand der VAS im EQ-5D Der EQ-5D ist ein standardisierter Fragebogen zur Erfassung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes. Die VAS, eine von 0 bis 100 reichende, vertikale Skala, ist ein generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Höhere Werte auf der EQ-5D VAS entsprechen einem besseren Gesundheitszustand. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der EQ-5D-VAS dargestellt, da der EQ-5D-Index einen aggregierten Nutzwert darstellt, der von G-BA und IQWiG im Allgemeinen nicht zur Bewertung herangezogen wird. Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst ausgefüllt. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und bis zu Woche 4 wöchentlich und danach in den Wochen 8, 12, 16, 26, 36, 52, 56 (Follow-up-Visite). Fehlende Werte werden nicht imputiert. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:* • Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS Es erfolgte eine Auswertung der EQ-5D VAS über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-52 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der Studie OASIS-4 anhand des standardisierten Fragebogens EQ-5D VAS von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Die Rücklaufquoten lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Ergänzend werden die Rücklaufquoten dargestellt, bei denen die Studienabbrecherinnen ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
EQ-5D VAS				
Baseline	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 1	316	311 (98,4)	158	152 (96,2)
Woche 2	316	306 (96,8)	158	154 (97,5)
Woche 3	316	307 (97,2)	158	152 (96,2)
Woche 4	316	298 (94,3)	158	146 (92,4)
Woche 8	316	289 (91,5)	158	147 (93,0)
Woche 12	316	287 (90,8)	158	144 (91,1)
Woche 16	316	247 (78,2)	158	119 (75,3)
Woche 26	316	248 (78,5)	158	128 (81,0)
Woche 36	316	242 (76,6)	158	130 (82,3)
Woche 52	316	230 (72,8)	157	112 (71,3)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
EQ-5D VAS				
Baseline	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 1	315	311 (98,7)	158	152 (96,2)
Woche 2	314	306 (97,5)	157	154 (98,1)
Woche 3	313	307 (98,1)	157	152 (96,8)
Woche 4	311	298 (95,8)	156	146 (93,6)
Woche 8	309	289 (93,5)	154	147 (95,5)
Woche 12	307	287 (93,5)	152	144 (94,7)
Woche 16	304	247 (81,3)	149	119 (79,9)
Woche 26	297	248 (83,5)	145	128 (88,3)
Woche 36	284	242 (85,2)	145	130 (89,7)
Woche 52	280	230 (82,1)	140	112 (80,0)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-55: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS										
	311	69,85 (17,68)	308	4,20 [3,27;5,13]	155	69,23 (18,17)	153	3,12 [1,80;4,44]	1,08 (0,82) [-0,53; 2,69] Hedges' g 0,13 [-0,06; 0,32]	0,1866

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführte Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Woche 12 zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, aber nummerische Behandlungsvorteile zugunsten von Elinzanetant.

Folgende Verlaufskurve zeigt, dass eine Behandlung mit Elinzanetant im Vergleich zur Kontrolle zu einer verstärkten mittleren Zunahme in der EQ-5D VAS führte (siehe Abbildung 24).

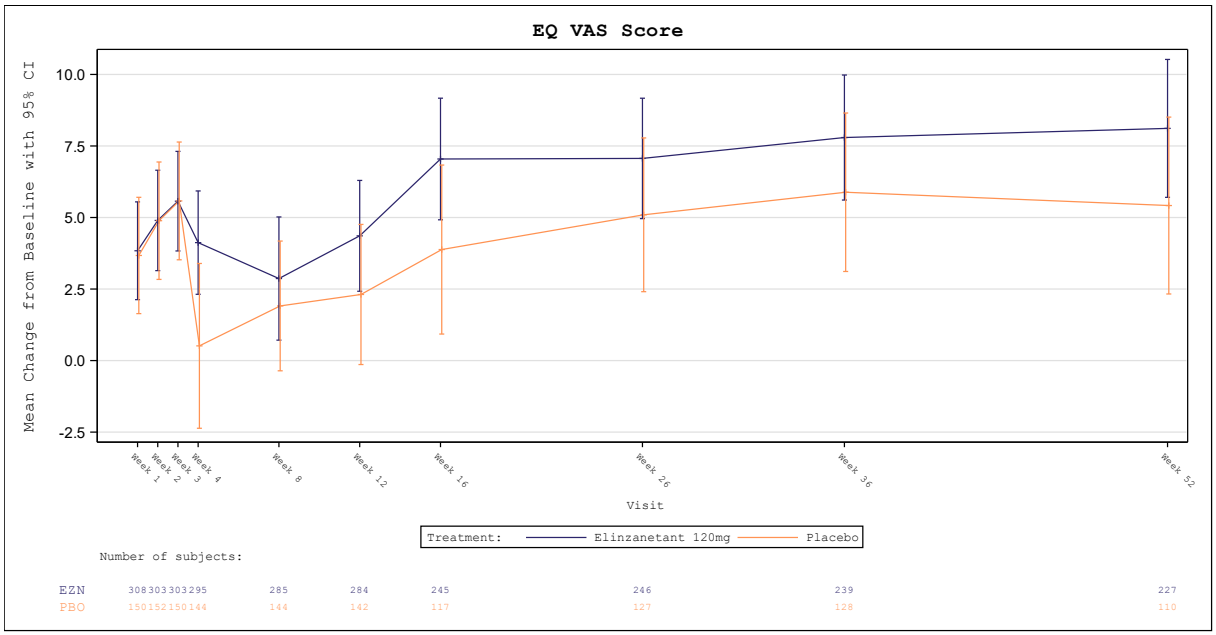


Abbildung 24: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS bis Woche 52 (OASIS-4)
EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level - visuelle Analogskala

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde lediglich eine Studie für die Teilpopulation der Patientinnen mit iVMS eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 MENQOL – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Gesundheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des Menopause-specific Quality of Life (MENQOL)

Studie	Operationalisierung
OASIS-4	Erfassung der Gesundheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL: Der MENQOL-Fragebogen erfasst die Lebensqualität anhand von 29 Items, die das Auftreten von Wechseljahresbeschwerden und deren Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vergangenen Woche bewerten. Für jedes Item gibt die Patientin an, ob sie das Symptom erlebt hat (ja/nein). Wenn sie „ja“ auswählt, bewertet sie, wie sehr sie das Symptom gestört hat, anhand einer sechsstufigen verbalen Skala mit Antwortmöglichkeiten von 0 „überhaupt nicht gestört“ bis 6 „extrem gestört“. Die Domänenwerte werden berechnet, indem die umgewandelten Einzelpunktwerte (Bereich 1-8) der jeweiligen Domäne gemittelt werden. (Domänen: Vasomotorisch – Items 1 bis 3, Psychosozial – Items 4 bis 10, Physisch – Items 11 bis 26, Sexuell – Items 27 bis 29). Für den MENQOL-Gesamtwert wird der aggregierte Mittelwert der mittleren Domänenwerte berechnet. Höhere Werte weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung hin. Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst ausgefüllt. Die Erhebung erfolgte zu Baseline, zu Woche 4, 8, 12, 16, 26, 36, 52, 56 (Follow-up-Visite). Fehlende Werte wurden nach definierten Regeln imputiert, sofern mehr als die Hälfte der Items einer Domäne beantwortet wurde (z. B. ≥2 Items in der vasomotorischen Domäne). Für vollständig fehlende Antworten innerhalb einer Domäne wurde der fehlende Einzelwert anhand des Mittelwertes anderer Patientinnen berechnet, vor Randomisierung basierend auf allen Patientinnen, danach innerhalb derselben Behandlungsgruppe. Teilweise fehlende Werte (Symptom bejaht, aber keine Angabe zur Beeinträchtigung) wurden aus den eigenen Angaben der Patientin innerhalb der Domäne imputiert. Konnte keine Imputation erfolgen (z. B. zu wenige Antworten), wurde der Domänenwert als fehlend gesetzt; der Gesamtwert basierte dann auf dem Mittelwert der verfügbaren Domänen. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:* • Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores • Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne • Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne • Mittlere Veränderung der physischen Domäne • Mittlere Veränderung der sexuellen Domäne Es erfolgte eine Auswertung des MENQOL über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD

Studie	Operationalisierung
	(Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-57 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt MENQOL wurde in der Studie OASIS-4 anhand des standardisierten Fragebogens von den Patientinnen selbst erfasst. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt MENQOL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Die Rücklaufquoten lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Ergänzend werden die Rücklaufquoten dargestellt, bei denen die Studienabbrecherinnen ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für den MENQOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
MENQOL-Gesamtscore				
Baseline	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 4	316	302 (95,6)	158	148 (93,7)
Woche 8	316	293 (92,7)	158	147 (93,0)
Woche 12	316	288 (91,1)	158	146 (92,4)
Woche 16	316	250 (79,1)	158	120 (75,9)
Woche 26	316	253 (80,1)	158	129 (81,6)
Woche 36	316	247 (78,2)	158	131 (82,9)
Woche 52	316	233 (73,7)	157	112 (71,3)
Vasomotorische Domäne des MENQOL				
Baseline	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 4	316	302 (95,6)	158	148 (93,7)
Woche 8	316	293 (92,7)	158	147 (93,0)
Woche 12	316	288 (91,1)	158	146 (92,4)
Woche 16	316	249 (78,8)	158	120 (75,9)
Woche 26	316	253 (80,1)	158	129 (81,6)
Woche 36	316	247 (78,2)	158	131 (82,9)
Woche 52	316	233 (73,7)	157	112 (71,3)
Physische Domäne des MENQOL				
Baseline	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 4	316	302 (95,6)	158	148 (93,7)
Woche 8	316	293 (92,7)	158	147 (93,0)
Woche 12	316	288 (91,1)	158	146 (92,4)
Woche 16	316	250 (79,1)	158	120 (75,9)
Woche 26	316	253 (80,1)	158	129 (81,6)
Woche 36	316	247 (78,2)	158	131 (82,9)
Woche 52	316	233 (73,7)	157	112 (71,3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Psychosoziale Domäne des MENQOL				
Baseline	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 4	316	302 (95,6)	158	147 (93,0)
Woche 8	316	293 (92,7)	158	147 (93,0)
Woche 12	316	288 (91,1)	158	146 (92,4)
Woche 16	316	250 (79,1)	158	120 (75,9)
Woche 26	316	253 (80,1)	158	129 (81,6)
Woche 36	316	247 (78,2)	158	131 (82,9)
Woche 52	316	233 (73,7)	157	112 (71,3)
Sexuelle Domäne des MENQOL				
Baseline	316	309 (97,8)	158	155 (98,1)
Woche 4	316	300 (94,9)	158	146 (92,4)
Woche 8	316	291 (92,1)	158	147 (93,0)
Woche 12	316	287 (90,8)	158	145 (91,8)
Woche 16	316	249 (78,8)	158	118 (74,7)
Woche 26	316	253 (80,1)	158	127 (80,4)
Woche 36	316	247 (78,2)	158	129 (81,6)
Woche 52	316	233 (73,7)	157	111 (70,7)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für den MENQOL unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
MENQOL-Gesamtscore				
Baseline	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 4	311	302 (97,1)	156	148 (94,9)
Woche 8	309	293 (94,8)	154	147 (95,5)
Woche 12	307	288 (93,8)	152	146 (96,1)
Woche 16	304	250 (82,2)	149	120 (80,5)
Woche 26	297	253 (85,2)	145	129 (89,0)
Woche 36	284	247 (87,0)	145	131 (90,3)
Woche 52	280	233 (83,2)	140	112 (80,0)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Vasomotorische Domäne des MENQOL				
Baseline	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 4	311	302 (97,1)	156	148 (94,9)
Woche 8	309	293 (94,8)	154	147 (95,5)
Woche 12	307	288 (93,8)	152	146 (96,1)
Woche 16	304	249 (81,9)	149	120 (80,5)
Woche 26	297	253 (85,2)	145	129 (89,0)
Woche 36	284	247 (87,0)	145	131 (90,3)
Woche 52	280	233 (83,2)	140	112 (80,0)
Physische Domäne des MENQOL				
Baseline	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 4	311	302 (97,1)	156	148 (94,9)
Woche 8	309	293 (94,8)	154	147 (95,5)
Woche 12	307	288 (93,8)	152	146 (96,1)
Woche 16	304	250 (82,2)	149	120 (80,5)
Woche 26	297	253 (85,2)	145	129 (89,0)
Woche 36	284	247 (87,0)	145	131 (90,3)
Woche 52	280	233 (83,2)	140	112 (80,0)
Psychosoziale Domäne des MEMQOL				
Baseline	316	311 (98,4)	158	155 (98,1)
Woche 4	311	302 (97,1)	156	147 (94,2)
Woche 8	309	293 (94,8)	154	147 (95,5)
Woche 12	307	288 (93,8)	152	146 (96,1)
Woche 16	304	250 (82,2)	149	120 (80,5)
Woche 26	297	253 (85,2)	145	129 (89,0)
Woche 36	284	247 (87,0)	145	131 (90,3)
Woche 52	280	233 (83,2)	140	112 (80,0)
Sexuelle Domäne des MENQOL				
Baseline	316	309 (97,8)	158	155 (98,1)
Woche 4	311	300 (96,5)	156	146 (93,6)
Woche 8	309	291 (94,2)	154	147 (95,5)
Woche 12	307	287 (93,5)	152	145 (95,4)
Woche 16	304	249 (81,9)	149	118 (79,2)
Woche 26	297	253 (85,2)	145	127 (87,6)
Woche 36	284	247 (87,0)	145	129 (89,0)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 52	280	233 (83,2)	140	111 (79,3)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-60: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt gesundheitsspezifische Lebensqualität anhand des MENQOL zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores										
	311	4,82 (1,17)	304 (97,7)	-1,16 [-1,25; -1,07]	155	4,77 (1,25)	151 (97,4)	-0,45 [-0,57; -0,32]	-0,71 (0,08) [-0,86; -0,55] Hedges' g: **-0,89 [-1,09; -0,68]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne										
	311	6,62 (1,29)	304 (97,7)	-2,55 [-2,72; -2,39]	155	6,71 (1,20)	151 (97,4)	-1,14 [-1,37; -0,91]	-1,42 (0,14) [-1,70; -1,14] Hedges' g: **-0,99 [-1,19; -0,78]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne										
	311	3,98 (1,78)	304 (97,7)	-0,80 [-0,91; -0,70]	155	3,61 (1,75)	151 (97,4)	-0,43 [-0,58; -0,28]	-0,37 (0,09) [-0,55; -0,18] Hedges' g: -0,39 [-0,59; -0,19]	**0,0001**
Mittlere Veränderung der physischen Domäne										
	311	4,24 (1,27)	304 (97,7)	-0,72 [-0,81; -0,63]	155	4,33 (1,33)	151 (97,4)	-0,26 [-0,39; -0,13]	-0,46 (0,08) [-0,61; -0,30] Hedges' g: **-0,57 [-0,77; -0,37]**	**<0,0001**

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	**Baseline MW (SD)**	**n (%)**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**n (%)**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung der sexuellen Domäne										
	309	4,45 (2,25)	301 (97,4)	-0,56 [-0,71; -0,42]	155	4,45 (2,42)	151 (97,4)	0,01 [-0,20; 0,22]	-0,57 (0,13) [-0,83; -0,32] Hedges' g: **-0,44 [-0,64; -0,24]**	**<0,0001**

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung im MENQOL-Gesamtscore und in den einzelnen Domänen zeigten jeweils einen **statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant.** Mit Ausnahme der psychosozialen Domäne zeigten der MENQOL-Gesamtscore und die weiteren Domänen auch einen klinisch relevanten Behandlungseffekt **(Hedges' g [95%-KI] des MENQOL-Gesamtscores: -0,89 [-1,09; -0,68]; Hedges' g [95%-KI] der vasomotorischen Domäne: -0,99 [-1,19; -0,78]; Hedges' g [95%-KI] der physischen Domäne: -0,57 [-0,77; -0,37] und Hedges' g [95%-KI] der sexuellen Domäne: -0,44 [-0,64; -0,24]).**

Folgende Verlaufskurven zeigen, dass eine Behandlung mit Elinzanetant im Vergleich zur Kontrolle zu einer kontinuierlich zunehmenden Verbesserung im MENQOL und deren einzelnen Domänen führte. Erste Unterschiede waren bereits ab Woche 4 zu beobachten und zeigten jeweils einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12 (siehe Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27, Abbildung 28 und Abbildung 29). Anschließend blieb die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert und bis zum Behandlungsende erhalten. Nach dem Behandlungswechsel in Woche 12 zeigte sich jeweils auch in der ursprünglich mit Placebo behandelten Gruppe eine deutliche Verbesserung im MENQOL. Dieser Effekt trat nach Umstellung auf Elinzanetant auf und entsprach hinsichtlich des Ausmaßes und Verlaufs jeweils in etwa dem zuvor beobachteten Ansprechen im Elinzanetant-Arm.

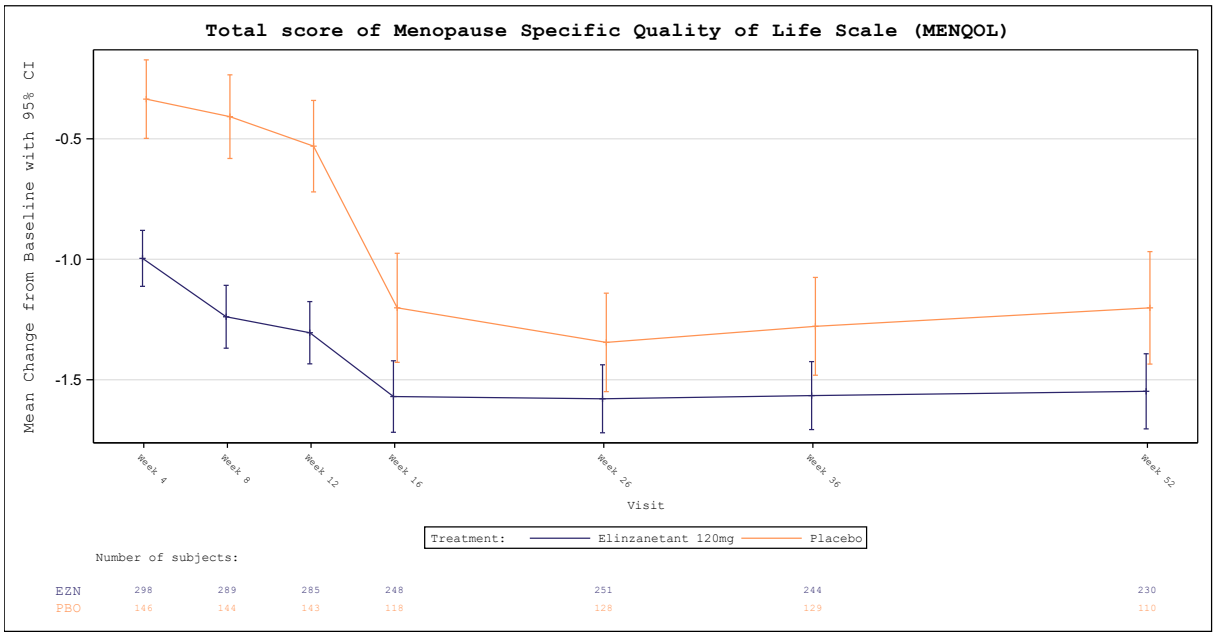


Abbildung 25: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des MENQOL-Gesamtscores bis Woche 52 (OASIS-4)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

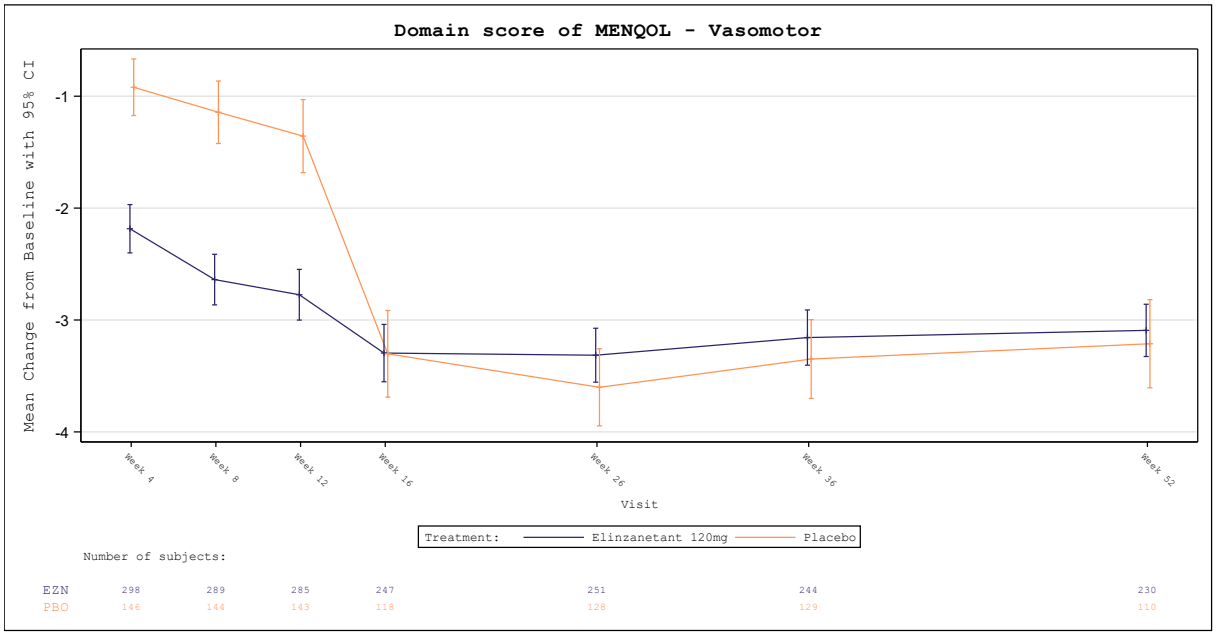


Abbildung 26: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL bis Woche 52 (OASIS-4)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

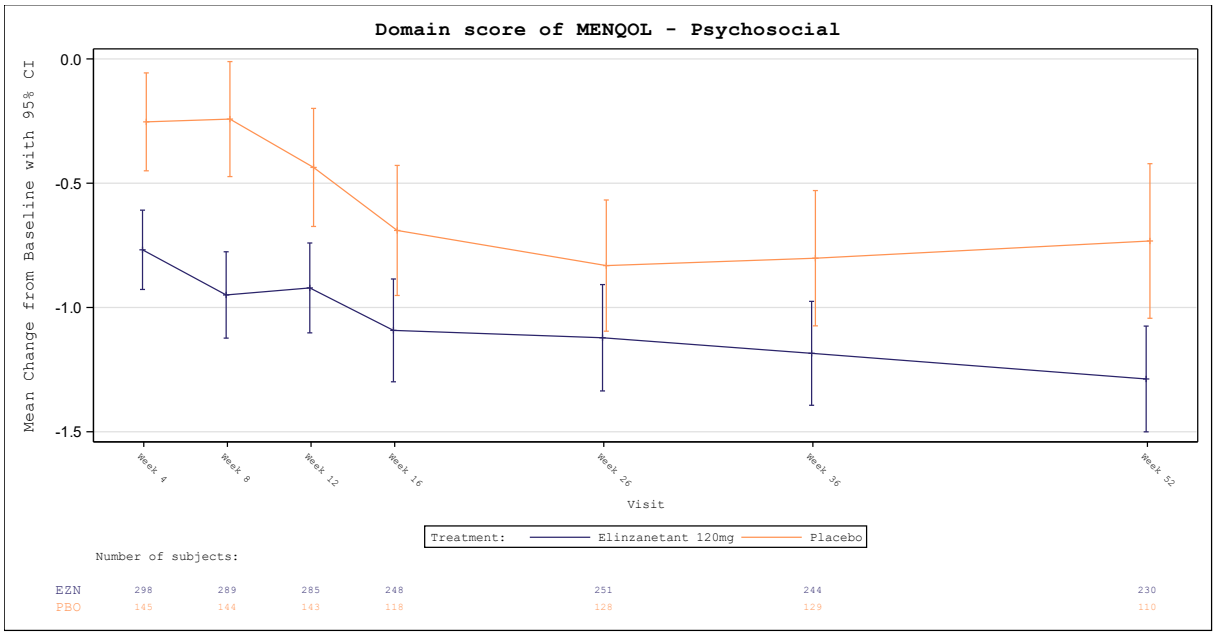


Abbildung 27: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL bis Woche 52 (OASIS-4)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

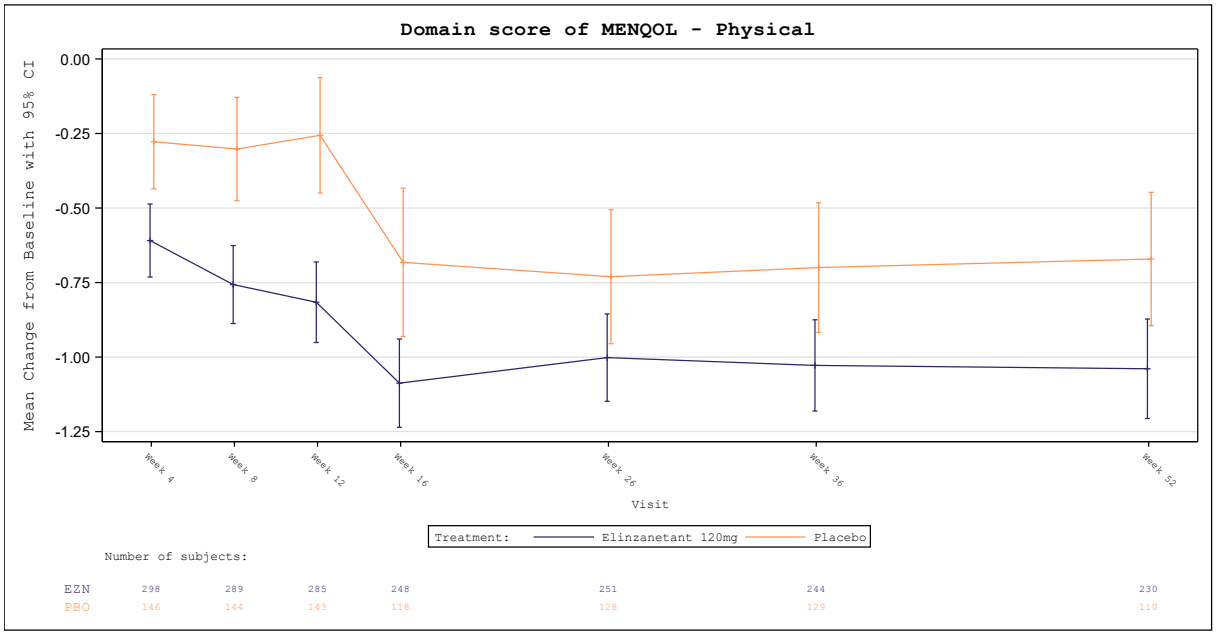


Abbildung 28: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der physischen Domäne des MENQOL bis Woche 52 (OASIS-4)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

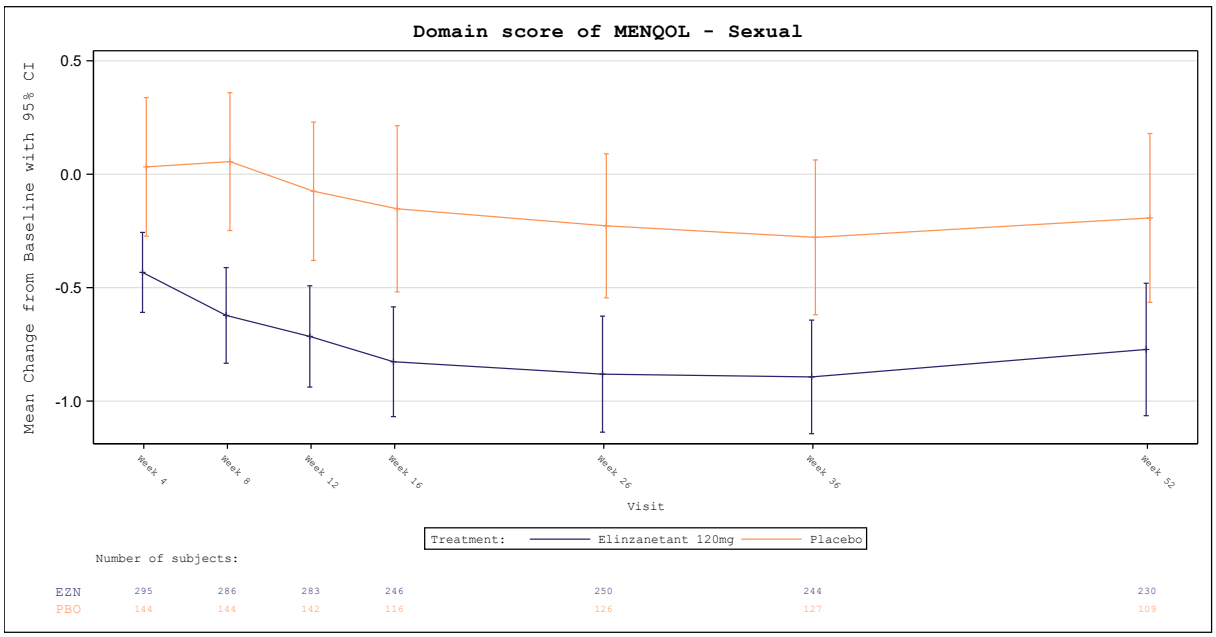


Abbildung 29: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL bis Woche 52 (OASIS-4)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde lediglich eine Studie für die Teilpopulation der Patientinnen mit iVMS eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.9 SF-36 Akut – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Allgemeine Lebensqualität gemessen anhand des SF-36

Studie	Operationalisierung
OASIS-4	Erfassung allgemeine Lebensqualität gemessen anhand des SF-36: Der SF-36 Akut ist ein generisches Instrument zur Messung und Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Items, die anhand von Item-spezifischen Likert-Skalen von 1-5 oder 1-3 beantwortet werden. Die Items umfassen acht Domänen aus denen der körperliche Summenscore (PCS), bestehend aus körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung sowie der psychische Summenscore (MCS) bestehend aus Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Die Punktskalen der einzelnen Items jeder Subskala werden zu einer Bewertung zusammengefasst und in eine Skala von 0–100 umgewandelt. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität. Die Akut-Version bezieht sich auf einen Erinnerungszeitraum von einer Woche [55]. Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen ausgefüllt. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und zu Woche 12. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:* • Mittlere Veränderung des körperlichen Summenscores (PCS) • Mittlere Veränderung des psychischen Summenscores (MCS)

Studie	Operationalisierung
	• Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit • Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Rollenfunktion • Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Schmerzen • Mittlere Veränderung der Domäne allgemeine Gesundheitswahrnehmung • Mittlere Veränderung der Domäne Vitalität • Mittlere Veränderung der Domäne soziale Funktionsfähigkeit • Mittlere Veränderung der Domäne emotionale Rollenfunktion • Mittlere Veränderung der Domäne des psychischen Wohlbefindens Es erfolgte eine Auswertung der Summencores des SF-36 (PCS und MCS) und der dazugehörigen Domänen über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu Woche 12. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Behandlung und Zeit und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeine Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 Akut in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die

entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-62 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt SF-36 Akut wurde in der Studie OASIS-4 anhand des standardisierten Fragebogens von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Die Rücklaufquoten lagen im Studienverlauf durchgängig auf einem hohen Niveau. Ergänzend werden die Rücklaufquoten dargestellt, bei denen die Studienabbrecherinnen ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den SF-36 Akut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) und dessen Domänen				
Baseline	316	309 (97,8)	158	153 (96,8)
Woche 12	316	286 (90,5)	158	143 (90,5)
SF-36 psychischer Summenscore (MCS) und dessen Domänen				
Baseline	316	309 (97,8)	158	153 (96,8)
Woche 12	316	286 (90,5)	158	143 (90,5)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B). Allerdings wird der SF-36 Akut nach den ersten 12 Wochen nicht weiter verwendet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-64: Rücklaufquoten für den SF-36 unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo-Elinzanetant[a]	
	N	n (%)	N	n (%)
SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) und deren Domänen				
Baseline	316	309 (97,8)	158	153 (96,8)
Woche 12	307	286 (93,2)	152	143 (94,1)
SF-36 psychischer Summenscore (MCS) und deren Domänen				
Baseline	316	309 (97,8)	158	153 (96,8)
Woche 12	307	286 (93,2)	152	143 (94,1)

a: Placebo für 12 Wochen gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen (Part A und Part B). Allerdings wird der SF-36 Akut nach den ersten 12 Wochen nicht weiter verwendet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-65: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt allgemeine Lebensqualität anhand des SF-36 Akut zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des körperlichen Summenscores (PCS)										
	309	45,78 (8,64)	282	1,50 [0,81; 2,20]	153	44,61 (8,01)	140	-0,62 [-1,62; 0,38]	2,12 (0,62) [0,91; 3,34] Hedges' g: 0,36 [0,15; 0,56]	**0,0006**
Mittlere Veränderung des psychischen Summenscores (MCS)										
	309	45,56 (10,57)	282	2,01 [1,12; 2,90]	153	46,67 (10,93)	140	1,72 [0,44; 2,99]	0,29 (0,79) [-1,26; 1,84] Hedges' g: 0,04 [-0,16; 0,24]	0,7142
Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit										
	309	47,50 (8,66)	282	1,55 [0,90; 2,20]	153	46,59 (8,35)	140	-0,24 [-1,17; 0,70]	1,79 (0,58) [0,66; 2,92] Hedges' g: 0,32 [0,12; 0,52]	**0,0020**
Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Rollenfunktion										
	309	44,23 (8,97)	282	2,64 [1,87; 3,42]	153	43,69 (7,69)	140	1,19 [0,08; 2,30]	1,45 (0,69) [0,10; 2,80] Hedges' g: 0,22 [0,01; 0,42]	**0,0351**

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Schmerzen										
	309	44,09 (9,81)	282	1,51 [0,64; 2,39]	153	44,20 (9,10)	140	-1,25 [-2,51; 0,01]	2,76 (0,78) [1,24; 4,29] Hedges' g: 0,37 [0,16; 0,57]	**0,0004**
Mittlere Veränderung der Domäne allgemeine Gesundheitswahrnehmung										
	309	46,89 (8,75)	282	0,49 [-0,26; 1,24]	153	46,44 (9,32)	140	-0,70 [-1,78; 0,38]	1,19 (0,67) [-0,12; 2,51] Hedges' g: 0,18 [-0,02; 0,39]	0,0752
Mittlere Veränderung der Domäne Vitalität										
	309	45,37 (9,13)	282	2,17 [1,34; 3,00]	153	44,14 (8,73)	140	1,42 [0,24; 2,61]	0,74 (0,73) [-0,70; 2,19] Hedges' g: 0,10 [-0,10; 0,31]	0,3117
Mittlere Veränderung der Domäne soziale Funktionsfähigkeit										
	309	45,03 (10,06)	282	2,45 [1,53; 3,37]	153	45,20 (9,99)	140	1,54 [0,22; 2,86]	0,91 (0,82) [-0,70; 2,52] Hedges' g: 0,12 [-0,09; 0,32]	0,2655

Studie OASIS-4	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung der Domäne emotionale Rollenfunktion										
	309	45,32 (10,72)	282	2,43 [1,55; 3,31]	153	46,57 (11,11)	140	1,46 [0,20; 2,73]	0,97 (0,78) [-0,57; 2,50] Hedges' g: 0,13 [-0,08; 0,33]	0,2180
Mittlere Veränderung der Domäne des psychischen Wohlbefindens										
	309	46,16 (9,50)	282	1,28 [0,42; 2,14]	153	47,25 (9,65)	140	0,59 [-0,63; 1,82]	0,69 (0,76) [-0,81; 2,18] Hedges' g: 0,09 [-0,11; 0,30]	0,3669

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführten Auswertungen der Veränderung des SF-36 Akut zeigten hinsichtlich des PCS einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Hinsichtlich der weiteren Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen gab es ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Hinsichtlich des MCS und der weiteren Domänen bestand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied, aber ein nummerischer Vorteil zugunsten von Elinzanetant zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde lediglich eine Studie für die Teilpopulation der Patientinnen mit iVMS eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit und Sicherheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Verträglichkeit und Sicherheit

Studie	Operationalisierung
OASIS-4	Unerwünschte Ereignisse UE wurden operationalisiert als Ereignisse, die während der Behandlung ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Dosis der Studienmedikation sowie 14 Tage danach auftraten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 27.0 kodiert. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde durch den Prüfarzt bewertet und als Ereignisse, die die normalen Alltagsaktivitäten verhindern, eingestuft. Schwerwiegende UE wurden als folgende Ereignisse definiert:

Studie	Operationalisierung
	• die zum Tod führten, • die lebensbedrohlich waren, • die einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderten, • die zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führten, • eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler, • andere (invasive oder maligne Krebserkrankungen, intensive Behandlungen wegen allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasien, Krämpfe oder die Entwicklung einer Interventionsabhängigkeit oder eines Interventionsmissbrauchs). Folgende Gruppierungen von Ereignissen bzw. Ereignisse werden im Folgenden betrachtet: • Gesamtraten UE o Jegliche UE o Schwere UE o Schwerwiegende UE (SUE) o UE, die zum Therapieabbruch führten o UE, die zum Tod führten • Häufige UE nach SOC und PT o UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patientinnen in einem Studienarm oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind o Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patientinnen in einem Studienarm oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind o SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patientinnen in einem Studienarm oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind o UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten, nach SOC und PT (deskriptiv) Zusätzliche UE-Analysen: o Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte bis Woche 12 o Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit bis Woche 12 Die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten, werden zusätzlich noch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (PT Östrogenmangel, PT menopausale Symptome, PT nächtliche Schweißausbrüche, PT Hitzegefühl, PT Hitzewallung und PT Wärmegefühl) als Sensitivitätsanalyse berichtet. Analyse: Der Endpunkt UE ist je Gruppierung von Ereignissen bzw. Ereignis operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis während des Erhebungszeitraums zu Woche 12. Die Auswertung erfolgte durch eine binäre Analyse auf Basis des Safety Analysis Sets (alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments bekommen haben). Der Behandlungseffekt wird unter Anwendung eines GLM geschätzt. Zur Berechnung wird entweder die Mantel-Haenszel-Methode oder die Logit-Methode verwendet (im Fall von 0 Ereignissen). Die Ergebnisse werden als RR, OR und RD dargestellt, jeweils mit 95%-KI und p-Werten, berechnet durch den Wald-Test. Die Ereigniszeit-Analysen werden anhand eines nach dem Faktor Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer) adjustierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird

Studie	Operationalisierung
	anhand des HR und zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-67 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkte zu der Dimension Verträglichkeit und Sicherheit, operationalisiert anhand der UE-Gesamtraten, stellen in der Studie OASIS-4 etablierte klinische Sicherheitsendpunkte dar, dessen Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) standardisiert erfolgte. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem SAF, das alle eingeschlossenen Patientinnen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit und Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
Jegliche UE								
	315	220 (69,8)	158	98 (62,0)	1,13 [0,98; 1,30]	1,42 [0,95; 2,12]	0,08 [-0,01; 0,17]	0,1013
Schwere UE								
	315	13 (4,1)	158	4 (2,5)	1,63 [0,54; 4,92]	1,66 [0,53; 5,17]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,3857
SUE								
	315	8 (2,5)	158	1 (0,6)	4,01 [0,51; 31,80]	4,09 [0,51; 33,00]	0,02 [0,00; 0,04]	0,1883
UE, die zum Therapieabbruch führten								
	315	23 (7,3)	158	4 (2,5)	2,88 [1,01; 8,20]	3,03 [1,03; 8,93]	0,05 [0,01; 0,09]	**0,0468**
UE, die zum Tod führten								
	315	0 (0,0)	158	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA

a: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Insgesamt trat bei 220 Patientinnen (69,8%) unter Elinzanetant und bei 98 Patientinnen (62,0%) im Kontrollarm mindestens ein UE auf. Der Behandlungsunterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Mindestens ein schweres UE trat bei 13 Patientinnen (4,1%) im Elinzanetant-Arm und bei 4 Patientinnen (2,5%) im Kontrollarm auf. SUE traten bei 8 Patientinnen (2,5%) im Elinzanetant-Arm bzw. bei 1 Patientin (0,6%) im Kontrollarm auf. Es liegt jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 23 Patientinnen (7,3%) im Elinzanetant-Arm und bei 4 Patientinnen (2,5%) im Kontrollarm auf. Dieser Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,88 [1,01; 8,20]; p-Wert=0,0468). Die Ereigniszeit-Analyse (Tabelle 4-69) zeigt, dass Abbrüche hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftraten und bis zu

12 Wochen kaum weitere Ereignisse verzeichnet wurden (siehe Abbildung 30). Die Gründe für die Abbrüche sind in Tabelle 4-73 dargestellt. In der Studie OASIS-4 traten keine UE auf, die zum Tod führten.

Tabelle 4-69: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert[a]
Zeit bis zur zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte								
	315	23 (7,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	158	4 (2,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,95 [1,02; 8,53]	**0,0458**

a: Der p-Wert bezieht sich auf das adjustierte Cox-Proportional-Hazards-Modell
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

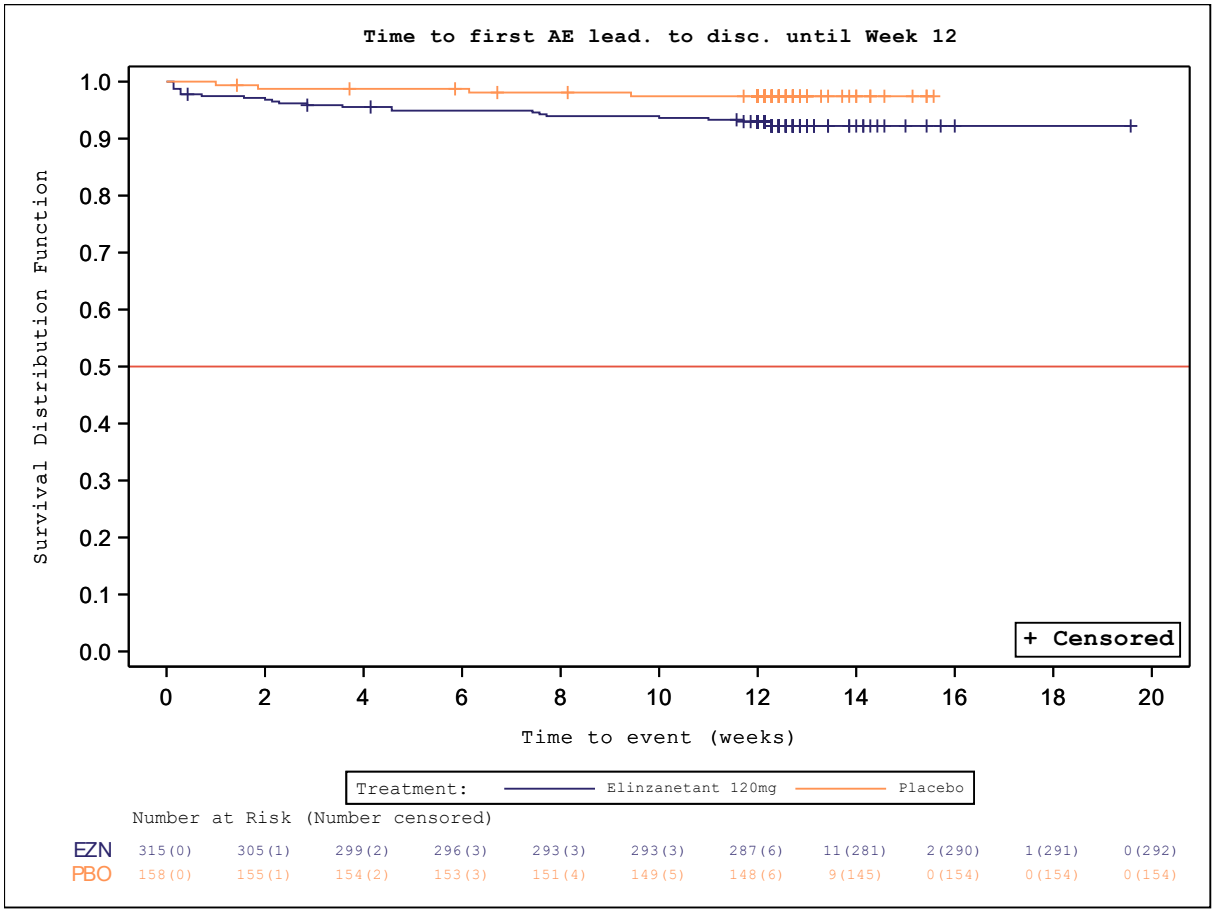


Abbildung 30: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-70: Sensitivitätsanalyse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OASIS-4	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
Jegliche UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
	315	220 (69,8)	158	98 (62,0)	1,13 [0,98; 1,30]	1,42 [0,95; 2,12]	0,08 [-0,01; 0,17]	0,1013
Schwere UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
	315	13 (4,1)	158	4 (2,5)	1,63 [0,54; 4,92]	1,66 [0,53; 5,17]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,3857
SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
	315	8 (2,5)	158	1 (0,6)	4,01 [0,51; 31,80]	4,09 [0,51; 33,00]	0,02 [0,00; 0,04]	0,1883
UE, die zum Therapieabbruch führten, unter Ausschluss erkrankungsbezogenen Ereignissen								
	315	23 (7,3)	158	4 (2,5)	2,88 [1,01; 8,20]	3,03 [1,03; 8,93]	0,05 [0,01; 0,09]	**0,0468**

a: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die ergänzend durchgeführte Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE SUE und UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten, unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen, zeigt analoge Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4 SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
	315	60 (19,0)	158	12 (7,6)	2,51 [1,39; 4,52]	2,86 [1,49; 5,50]	0,11 [0,05; 0,17]	**0,0022**
PT Asthenie								
	315	13 (4,1)	158	2 (1,3)	3,26 [0,74; 14,27]	3,36 [0,75; 15,07]	0,03 [0,00; 0,06]	0,1167
PT Erschöpfung								
	315	30 (9,5)	158	8 (5,1)	1,88 [0,88; 4,01]	1,97 [0,88; 4,41]	0,04 [0,00; 0,09]	0,1015

Studie OASIS-4 SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
PT Fieber								
	315	10 (3,2)	158	2 (1,3)	2,51 [0,56; 11,31]	2,56 [0,55; 11,82]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,2315
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
	315	11 (3,5)	158	6 (3,8)	0,92 [0,35; 2,44]	0,92 [0,33; 2,53]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,8663
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
	315	17 (5,4)	158	4 (2,5)	2,13 [0,73; 6,23]	2,20 [0,73; 6,64]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,1665
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
	315	28 (8,9)	158	8 (5,1)	1,76 [0,82; 3,76]	1,83 [0,81; 4,11]	0,04 [-0,01; 0,08]	0,1478
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
	315	69 (21,9)	158	28 (17,7)	1,24 [0,83; 1,84]	1,30 [0,80; 2,12]	0,04 [-0,03; 0,12]	0,2935
PT Diarrhö								
	315	16 (5,1)	158	3 (1,9)	2,68 [0,79; 9,05]	2,76 [0,79; 9,63]	0,03 [0,00; 0,06]	0,1134
PT Übelkeit								
	315	19 (6,0)	158	10 (6,3)	0,95 [0,45; 2,00]	0,95 [0,43; 2,09]	0,00 [-0,05; 0,04]	0,8988
SOC Erkrankungen des Nervensystems								
	315	78 (24,8)	158	34 (21,5)	1,15 [0,81; 1,64]	1,20 [0,76; 1,90]	0,03 [-0,05; 0,11]	0,4378
PT Kopfschmerzen								
	315	30 (9,5)	158	20 (12,7)	0,75 [0,44; 1,28]	0,73 [0,40; 1,33]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,2951
PT Schwindelgefühl								
	315	12 (3,8)	158	2 (1,3)	3,01 [0,68; 13,28]	3,09 [0,68; 13,97]	0,03 [0,00; 0,05]	0,1458
PT Schläfrigkeit								
	315	34 (10,8)	158	6 (3,8)	2,84 [1,22; 6,63]	3,07 [1,26; 7,46]	0,07 [0,02; 0,12]	**0,0156**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
	315	59 (18,7)	158	25 (15,8)	1,18 [0,77; 1,81]	1,23 [0,73; 2,05]	0,03 [-0,04; 0,10]	0,4387

Studie OASIS-4 SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
PT Nasopharyngitis								
	315	12 (3,8)	158	5 (3,2)	1,20 [0,43; 3,36]	1,21 [0,42; 3,50]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,7230
SOC Psychiatrische Erkrankungen								
	315	34 (10,8)	158	14 (8,9)	1,22 [0,67; 2,20]	1,24 [0,65; 2,39]	0,02 [-0,04; 0,08]	0,5138
PT Depression								
	315	14 (4,4)	158	1 (0,6)	7,02 [0,93; 52,92]	7,30 [0,95; 56,04]	0,04 [0,01; 0,06]	0,0586
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
	315	55 (17,5)	158	27 (17,1)	1,02 [0,67; 1,55]	1,03 [0,62; 1,70]	0,00 [-0,07; 0,08]	0,9198
PT Arthralgie								
	315	20 (6,3)	158	10 (6,3)	1,00 [0,48; 2,09]	1,00 [0,46; 2,20]	0,00 [-0,05; 0,05]	0,9933
PT Rückenschmerzen								
	315	10 (3,2)	158	7 (4,4)	0,72 [0,28; 1,85]	0,71 [0,26; 1,89]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,4902
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
	315	13 (4,1)	158	1 (0,6)	6,52 [0,86; 49,40]	6,76 [0,88; 52,14]	0,03 [0,01; 0,06]	0,0696
SOC Untersuchungen								
	315	35 (11,1)	158	20 (12,7)	0,88 [0,52; 1,47]	0,86 [0,48; 1,55]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,6199
PT-Score auf Skala zur Beurteilung einer Depression erhöht								
	315	21 (6,7)	158	13 (8,2)	0,81 [0,42; 1,58]	0,80 [0,39; 1,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,5350

a: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Im Folgenden sind UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm auftraten und für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, aufgeführt. Generell ergeben sich für die Mehrzahl der UE nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede.

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Insgesamt trat bei 19,0% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 7,6% im Kontrollarm ein UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf.

Zwischen den Behandlungsarmen besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (RR [95%-KI]: 2,51 [1,39; 4,52]; p-Wert=0,0022)

- PT Schläfrigkeit (zugehörig zur SOC Erkrankungen des Nervensystems): Insgesamt trat bei 10,8% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 3,8% der Patientinnen im Kontrollarm ein UE mit dem PT Schläfrigkeit auf. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten der Kontrolle (RR [95%-KI]: 2,84 [1,22; 6,63]; p-Wert=0,0156). Bei der Betrachtung des PT Schläfrigkeit über den Studienverlauf (Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit) ist zu erkennen, dass insbesondere zu Beginn der Studie dieses Ereignis verzeichnet wurde und im späteren Verlauf nur noch vereinzelt auftrat (Abbildung 31).

Tabelle 4-72: Ereigniszeit-Analyse für das PT Schläfrigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	**Elinzanetant**			**Placebo**			**Elinzanetant vs. Kontrolle**	
	N	**n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Zeit bis zur zum ersten PT Schläfrigkeit								
	315	34	N.B. [N.B.; N.B.]	158	6	N.B. [N.B.; N.B.]	2,92 [1,23; 6,96]	**0,0155**

a: Der p-Wert bezieht sich auf das adjustierte Cox-Proportional-Hazards-Modell
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

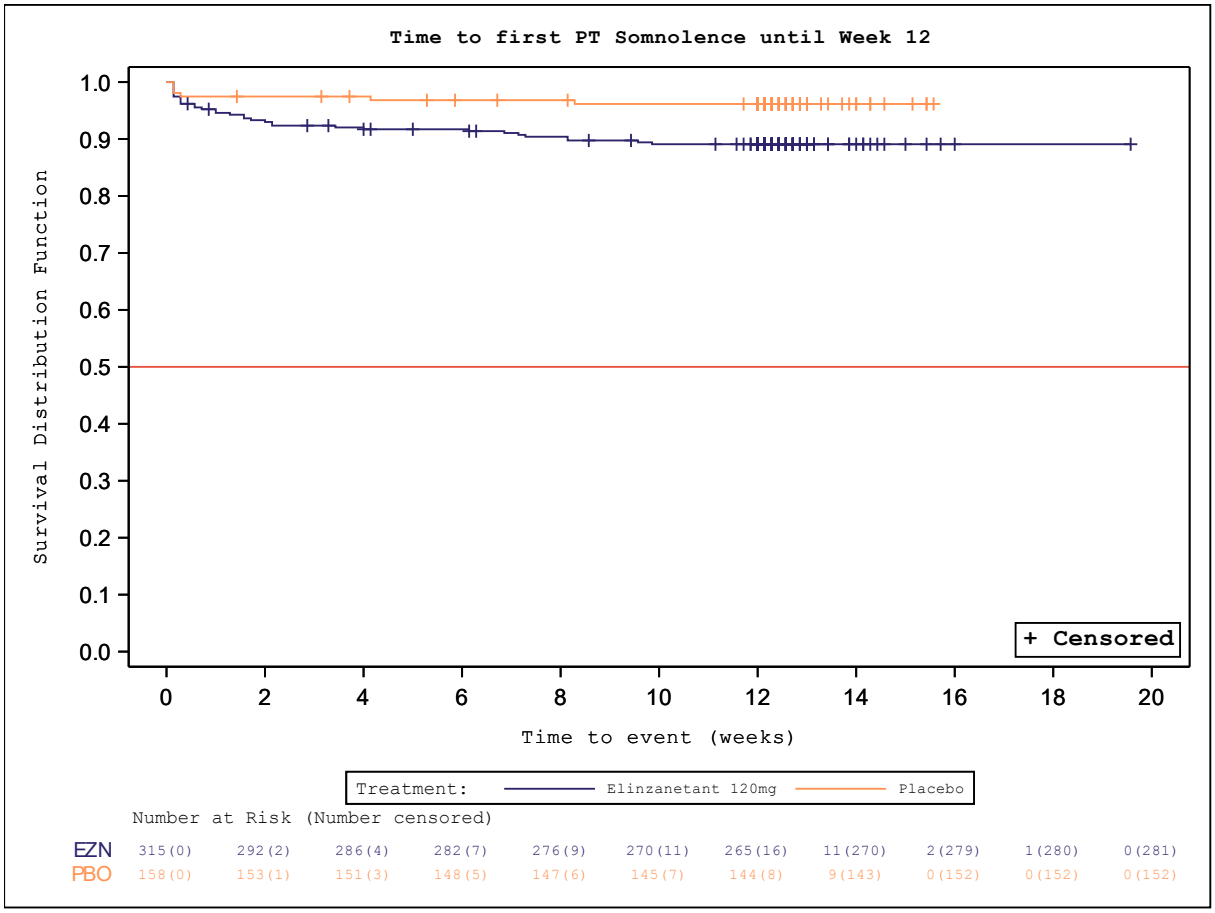


Abbildung 31: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Häufige schwere oder gar schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm auftraten, gab es nicht.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Studie OASIS-4	**Elinzanetant**		**Placebo**	
SOC PT	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	315	5 (1,6)	158	0 (0,0)
PT Asthenie				
	315	2 (0,6)	158	0 (0,0)

Studie OASIS-4 SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Erschöpfung				
	315	3 (1,0)	158	0 (0,0)
PT Hyperthermie				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Ödem peripher				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Nasenschleimhaut trocken				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
	315	3 (1,0)	158	2 (1,3)
PT Alopezie				
	315	1 (0,3)	158	1 (0,6)
PT Gelbe Hautfarbe				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Hauterkrankung				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Pruritus				
	315	0 (0,0)	158	1 (0,6)
PT Psoriasis				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Trichorrhexis				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	315	6 (1,9)	158	0 (0,0)
PT Abdominalschmerz				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Diarrhö				
	315	2 (0,6)	158	0 (0,0)
PT Dyspepsie				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)

Studie OASIS-4 SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Mundtrockenheit				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Obstipation				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Schmerzen Oberbauch				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
	315	7 (2,2)	158	2 (1,3)
PT Kopfschmerzen				
	315	4 (1,3)	158	2 (1,3)
PT Parästhesie				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Schwindelgefühl				
	315	2 (0,6)	158	0 (0,0)
PT Schläfrigkeit				
	315	2 (0,6)	158	0 (0,0)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Lebermetastasen				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
	315	3 (1,0)	158	0 (0,0)
PT Angst				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Depression				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Verlust der Libido				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	315	3 (1,0)	158	0 (0,0)
PT Arthralgie				
	315	2 (0,6)	158	0 (0,0)

Studie OASIS-4 SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Myalgie				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
SOC Untersuchungen				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
PT Leberenzym erhöht				
	315	1 (0,3)	158	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt				

Hinsichtlich der häufigsten UE, die zum Therapieabbruch führten, blieb die Anzahl gering und ohne erkennbares Muster. Die häufigsten UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten, waren aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5 Patientinnen (1,6%) im Elinzanetant-Arm vs. keine Patientin im Kontrollarm). Die PT waren Asthenie, Erschöpfung, Hyperthermie und Ödem peripher. Weitere häufige UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten, waren aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (3 Patientinnen (1,0%) im Elinzanetant-Arm vs. 2 Patientinnen (1,3%) im Kontrollarm), aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (6 Patientinnen im Elinzanetant-Arm (1,9%) vs. keine Patientin im Kontrollarm) und aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems (7 Patientinnen (2,2%) im Elinzanetant-Arm vs. 2 Patientinnen (1,3%) im Kontrollarm). Alle UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten, waren nicht-schwer und sind gut therapierbar. Zusätzlich bestätigt die Ereigniszeit-Analyse, dass die Abbrüche hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftraten und bis zu 12 Wochen kaum weitere Ereignisse verzeichnet wurden. Auch wurden keine zusätzlichen oder unerwarteten Therapieabbrüche bedingt durch UE beobachtet, die nicht im Einklang mit bereits erhobenen Daten innerhalb des Elinzanetant-Studienprogramm über einen 52-wöchigen Beobachtungszeitraum, stehen (siehe Modul 4 A).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde lediglich eine Studie für die Teilpopulation der Patientinnen mit iVMS eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

[16] unbesetzt

– Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle patientenrelevanten Endpunkte in den maßgeblichen Analysen auf Effektmodifikationen durch die in Abschnitt 4.2.5.5 definierte Subgruppe „Art der Rezidivprophylaxe“ untersucht. Unabhängig davon, ob für den jeweiligen Endpunkt Subgruppenanalysen a priori geplant waren, wurden diese für alle patientenrelevante Endpunkte durchgeführt.

Die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt sind in Tabelle 4-75 dargestellt. Nachfolgend sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion zusammengefasst.

Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	**Art der Rezidivprophylaxe**
Morbidität/Symptomatik	
iVMS-Häufigkeit (gemessen mittels HFDD)	•
iVMS-Schweregrad (gemessen mittels HFDD)	○
Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD	○
Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b	•
Schlafstörungen gemessen anhand des ISI	○
Depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II	○
EQ-5D VAS	○

Endpunkt	Art der Rezidivprophylaxe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
MENQOL	●
SF-36	○
Unerwünschte Ereignisse	
UE[a]	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

a: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten UE, schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant/Placebo führten, dargestellt. Häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, werden ebenfalls dargestellt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-75 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Meta-Analyse

Endpunkt	Art der Rezidivprophylaxe
Morbidität/Symptomatik	
iVMS-Häufigkeit (gemessen mittels HFDD)	
Mittlere Veränderung in der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS	0,1794
Mittlere Veränderung in der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS	0,1767
iVMS-Schweregrad (gemessen mittels HFDD)	
Mittlere Veränderung im Schweregrad moderater und schwerer iVMS	0,7874
Mittlere Veränderung im Schweregrad der milden, moderaten und schweren iVMS	0,9250

Endpunkt	Art der Rezidivprophylaxe
Mittlere Veränderung im Schweregrad moderater und schwerer iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline)	0,7826
Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD	
Mittlere Veränderung in der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen	0,9861
Mittlere Veränderung in der Häufigkeit der Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen	0,8157
Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b	
Mittlere Veränderung im PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores	0,3296
Schweregrad der Schlafstörungen gemessen anhand des ISI	
Mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores	0,3413
Depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II	
Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtscores	0,8843
EQ-5D VAS	
Mittlere Veränderung des EQ-5D VAS	0,0611
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL	
Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores	0,8716
Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne	0,9487
Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne	0,3300
Mittlere Veränderung der physischen Domäne	0,9315
Mittlere Veränderung der sexuellen Domäne	0,7683
SF-36	

Endpunkt	Art der Rezidivprophylaxe
Mittlere Veränderung des PCS	0,3812
Mittlere Veränderung des MCS	0,8039
Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit	**0,0084**
Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Rollenfunktion	0,8614
Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Schmerzen	0,9954
Mittlere Veränderung der Domäne allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,5772
Mittlere Veränderung der Domäne Vitalität	0,9533
Mittlere Veränderung der Domäne soziale Funktionsfähigkeit	0,6030
Mittlere Veränderung der Domäne emotionale Rollenfunktion	N.B.
Mittlere Veränderung der Domäne psychisches Wohlbefinden	0,4067
Unerwünschte Ereignisse[a]	
Gesamtrate UE	
Jegliche UE	0,1019
Schwere UE	-
SUE	-
UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten	0,6322
UE nach SOC und PT	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,5061
PT Schläfrigkeit	0,3550

Endpunkt	**Art der Rezidivprophylaxe**
a: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten UE, schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant/Placebo führten, dargestellt. Häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, werden ebenfalls dargestellt. -: Die Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst. Zusätzlich wurde in dem Fall von binären Analysen die Subgruppenanalyse nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppenkategorie auftraten. N.B.: Der Interaktions p-Wert konnte nicht berechnet werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

In der Gesamtschau der untersuchten Subgruppe zeigte sich über die Endpunkte hinweg lediglich eine statistisch signifikante Effektmodifikation mit gleichgerichtetem Effekt, der belegt, dass beide Patientengruppen von einer Therapie mit Elinzanetant profitieren. Insgesamt

konnte somit keine Häufung von signifikanten Interaktionen für die Subgruppe „Art der Rezidivprophylaxe“ identifiziert werden (siehe Tabelle 4-75). Es lässt sich kein systematisches Muster erkennen und somit keinen Rückschluss auf fazitrelevante Effektmodifikatoren ziehen. In der Folge kann ein Einfluss der betrachteten Subgruppe auf den Behandlungseffekt ausgeschlossen werden und es ist davon auszugehen, dass alle Patientengruppen gleichermaßen von der Therapie mit Elinzanetant profitieren. Vor diesem Hintergrund erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation der Patientinnen mit Brustkrebs mit moderaten bis schweren iVMS, die durch eine adjuvante endokrine Therapie verursacht wurden.

Nachfolgend werden ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest beschrieben.

4.3.1.3.2.1 SF-36 – Subgruppenanalysen

Für die mittlere Veränderung der Dimension körperliche Funktionsfähigkeit zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Art der Rezidivprophylaxe (p-Wert=0,0084). In der Subgruppe der Patientinnen, die mit Aromatasehemmer behandelt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean Differenz [95%-KI]: 3,53 [1,52; 5,53], p-Wert: 0,0006), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,56 [0,24; 0,88]). In der Subgruppe der Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, aber ein nummerischer Vorteil für Patientinnen im Behandlungsarm.

Tabelle 4-76: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt SF-36 bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-4)

Endpunkt Subgruppe		**Elinzanetant**			**Placebo**			**Elinzanetant vs. Kontrolle**		
Studie OASIS-4	**Ausprägung**	**n**	**Baseline MW (SD)**	**LS-Mean [95%-KI]**	**n**	**Baseline MW (SD)**	**LS-Mean [95%-KI]**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI]**	**Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung der Dimension körperliche Funktionsfähigkeit										
Behandlung der Vorerkrankung (p-Wert des Interaktionstests=0,0084)										
	Tamoxifen	156	48,43 (8,33)	2,24 [1,48; 2,99]	84	48,28 (7,63)	1,89 [0,85; 2,94]	0,34 (0,65) [-0,95; 1,63]	0,07 [-0,19; 0,34]	0,6011
	Aromatasehemmer	126	46,33 (8,94)	1,08 [-0,02; 2,19]	56	44,25 (8,79)	-2,44 [-4,11; -0,78]	3,53 (1,02) [1,52; 5,53]	0,56 [0,24; 0,88]	**0,0006**

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein-

beziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/ niedrig>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/ nein>	<hoch/ niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-80 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei

Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-82 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-85 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant in der vorliegenden Indikation liegt die randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie OASIS-4 vor. Gemäß § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entspricht die aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib [9].

Bei der Studie erfolgte die Randomisierung durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patientinnen hinsichtlich prognostischer Faktoren in eine der beiden Behandlungsgruppen jeweils adäquat war. Sowohl die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung nach der Randomisierung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, liegen nicht vor. Alle relevanten Analysen werden vollständig und

unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie OASIS-4 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Wirksamkeitsendpunkte sind alle mit standardisierten und etablierten Methoden bzw. Fragebögen erfasst worden und auch die Erfassung der Endpunkte zu UE erfolgte nach internationalen Standards. Folglich weisen diese Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Eine adjuvante endokrine Behandlung mit Tamoxifen und Aromatasehemmern wird basierend auf dem Rezidivrisiko durchgeführt und kann somit zeitlich individuell variieren. Während dieser Behandlungsphase können iVMS auftreten. Moderate bis schwere induzierte VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, sind nicht als chronisches Krankheitsbild zu klassifizieren, sondern vielmehr als ein vorübergehendes, zeitlich begrenztes Symptom, dessen Behandlung hauptsächlich darauf abzielt, die Akutsymptome zu reduzieren. Das Arzneimittel Elinzanetant ist nicht für eine dauerhafte Therapie vorgesehen; vielmehr sollte der potenzielle Nutzen der Anwendung regelmäßig überprüft werden. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der symptomatischen Behandlung kann im Rahmen des routinemäßigen Patientenmanagements gemäß der klinischen Praxis und Leitlinien bewertet werden, indem die Behandlung regelmäßig und individuell für jede Patientin überprüft wird, beispielsweise im Rahmen der üblichen unterjährigen Vorsorgeuntersuchungen, Krebsfrüherkennung oder Nachsorgeuntersuchungen. In den ersten drei Jahren nach Abschluss der Primärtherapie erfolgt die Nachsorge in Form klinischer Untersuchungen und ärztlicher Beratung im dreimonatigen Rhythmus; im vierten und fünften Jahr wird sie im Abstand von jeweils sechs Monaten durchgeführt [7]. Dabei kann auch ein Auslassversuch in Betracht gezogen werden.

Vor diesem Hintergrund, wird die Placebo vergleichende Studiendauer von 12 Wochen der Studie OASIS-4 für adäquat erachtet. Diese Auffassung stützt sich weiter auf das Methodenpapier 8.0 des IQWiG [60]. Hiernach sei es in der Regel nicht sinnvoll, Langzeitstudien für die Bewertung von Interventionen zur Behandlung akuter Erkrankungen zu fordern, die darauf abzielen, die Krankheitsdauer zu verkürzen und Akutsymptome zu reduzieren [60]. Es wurden bereits in der Vergangenheit zwischen Therapien, die lediglich Symptome lindern, und solchen, die den Krankheitsverlauf modifizieren, unterschieden [69-74]. Für symptomatische Therapien wurde eine kürzere Studiendauer zugrunde gelegt [75]. Die Studie OASIS-4 bietet zudem Nachweise für eine Behandlungsdauer von bis zu 26 Wochen in Teil A und 52 Wochen in Teil B, gefolgt von jeweils einer Nachbeobachtungsphase von weiteren vier Wochen nach Beendigung der Therapie. Potenzielle Sicherheitssignale der neu eingeführten Substanz können somit erkannt werden, wurden aber nicht identifiziert.

Zusätzlich erfüllt die vorgelegte Studie OASIS-4 die Vorgaben der Zulassungsbehörden sowie die Empfehlungen der “Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women” der

EMA [35], in der placebokontrollierte Studien mit einer Studiendauer von drei Monaten vorgesehen sind, um die Wirksamkeit einer Behandlung bei Patientinnen mit täglich mindestens fünf moderaten bis schwere Hitzewallungen nachzuweisen.

Darüber hinaus zeigen die Studiendaten der Studie OASIS-3 (52-wöchige randomisierte Behandlungsphase) in Modul 4 A, dass Elinzanetant einen raschen Wirkungseintritt aufweist, dessen Effekt auch über längere Zeiträume erhalten bleibt. Zudem zeigten sich keine neuen unerwarteten sicherheitsrelevanten Signale. Eine Abschwächung der Wirksamkeit im Verlauf konnte nicht beobachtet werden. Diese Ergebnisse untermauern die Einschätzung der Zulassungsbehörden, dass ein Beobachtungszeitraum von 12 Wochen ausreichend ist.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant gegenüber der vom G-BA benannten zVT basiert damit auf den Ergebnissen einer qualitativ hochwertigen RCT, auf deren Basis Aussagen zum Zusatznutzen von Elinzanetant im Vergleich zur zVT mit der Aussagesicherheit eines Hinweises abgeleitet werden können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elinzanetant erfolgt auf Basis der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie OASIS-4, in der Elinzanetant gegenüber Placebo verglichen wurde. In diese Studie wurden insgesamt 474 Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, eingeschlossen.

Frauen mit Brustkrebs, die eine endokrine Therapie erhalten, sind bereits kurz nach Therapiebeginn mit hormonellen Veränderungen und den daraus resultierenden iVMS konfrontiert. Die plötzlich eintretende Hormonumstellung führt zu einer besonders intensiven Ausprägung der iVMS und kann die Lebensqualität der Patientinnen erheblich beeinträchtigen, die bereits durch die Krebsdiagnose und -behandlung emotional belastet sind [15, 16]. Dies betrifft auch junge Brustkrebs-Patientinnen, bei denen die iVMS infolge der abrupten Hormonveränderung besonders ausgeprägt auftreten können [17]. Auch in der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der AWMF, DKG und DKH werden Hitzewallungen und andere vegetative Regulationsstörungen als ein relevantes Problem in der klinischen Versorgung beschrieben [18].

Die iVMS beeinträchtigen das Wohlbefinden der Patientinnen erheblich und können Schlafstörungen, Müdigkeit sowie psychische Belastungen wie Angst und Depression verursachen [22-25]. Dadurch wird der Alltag oft stark eingeschränkt [26], was die Bereitschaft zur Fortsetzung der onkologischen Rezidivprophylaxe mindert und die Therapieadhärenz sowie den Behandlungserfolg gefährden kann [27, 28]. iVMS, verursacht durch die endokrine Therapie, stellen daher ein besonders behandlungsbedürftiges Symptom dar. Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung sind entscheidend, um die Versorgung zu optimieren und die Therapieadhärenz zu sichern. Trotz der emotionalen und physischen Belastungen durch Krebs und Therapie fehlen derzeit Behandlungsmöglichkeiten zur Linderung therapiebedingter iVMS bei Brustkrebs-Patientinnen [18, 26]. Die symptomatische Behandlung der iVMS spielt eine entscheidende Rolle, um die Beschwerden der Patientinnen zu verringern, ihre Lebensqualität zu steigern und Therapietreue zu fördern, was sich positiv auf den Therapieerfolg und das Rezidivrisiko auswirken kann [16, 27, 28].

Elinzanetant (Lynkuet®) ist der erste duale, nicht-hormonelle, oral einmal täglich einzunehmende Antagonist der NK1- und NK3-Rezeptoren zur symptomatischen Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, oder die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (iVMS).

Elinzanetant wirkt durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus bei dem es gezielt die Bindung sowohl von Neurokinin B als auch von Substanz P am jeweiligen NK1- bzw. NK3-Rezeptor blockiert, wodurch die Überaktivität von 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 im Zusammenhang mit einer adjuvanten endokrinen Therapie. Darüber hinaus wird angenommen, dass über die Blockade der NK1-Rezeptoren im Zusammenhang mit einer adjuvanten endokrinen Therapie 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].

Im Folgenden wird die Bewertung des medizinischen Nutzens von Elinzanetant sowie des Zusatznutzens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ beschrieben. Eine Übersicht der Ergebnisse in den Kategorien Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ist in Tabelle 4-88 zu finden.

- Elinzanetant reduziert sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad von iVMS signifikant und klinisch relevant.
- Elinzanetant zeigt eine rasche und langanhaltende Wirksamkeit.
- Elinzanetant verbessert durch seinen spezifischen dualen Wirkmechanismus nicht nur die VMS-Symptomatik, sondern lindert auch multidimensional statistisch signifikant und klinisch relevant Schlafstörungen – sowohl jene, die durch nächtliche iVMS bedingt sind, als auch allgemeine Schlafstörungen und den Schweregrad der Schlaflosigkeit.
- Elinzanetant führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Elinzanetant weist ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf; in den Studien traten keine signifikanten Hinweise auf vermehrte schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Tabelle 4-88: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-4 zu Woche 12

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität/Symptomatik		
iVMS-Häufigkeit		
Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS	LS-Mean: -3,30 [-3,90; -2,70] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-1,05 [-1,26; -0,85**]	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS	LS-Mean: -3,55 [-4,24; -2,86] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,99 [-1,19; -0,79]**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS	RR: 2,05 [1,62; 2,58] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS	RR: 3,38 [2,25; 5,06] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS	RR: 2,18 [1,67; 2,85] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS	RR: 3,68 [2,13; 6,35] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12	HR: 1,14 [0,89; 1,46] p-Wert: 0,3064	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12	HR: 1,26 [0,93; 1,71] p-Wert: 0,1361	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12	HR: 2,10 [1,63; 2,70] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12	HR: 2,02 [1,48; 2,76] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 1,87 [1,50; 2,34] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 2,44 [1,87; 3,18] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 2,82 [2,19; 3,63] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 3,10 [2,19; 4,39] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 2,85 [2,17; 3,74] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12	HR: 4,19 [2,62; 6,70] p-Wert: **<0,0001**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
iVMS-Schweregrad		
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer iVMS	LS-Mean: -0,21 [-0,29; -0,13] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,49 [-0,68; -0,29]**	Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen**
Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer iVMS	LS-Mean: -0,26 [-0,33; -0,18] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,65 [-0,85; -0,46]**	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline)	LS-Mean: -0,33 [-0,42; -0,24] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,70 [-0,89; -0,50]**	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
iVMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD		
Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen (bedingt durch nächtliche iVMS)	LS-Mean: -0,81 [-1,00; -0,63] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,86 [-1,06; -0,65]**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen (bedingt durch nächtliche iVMS)	LS-Mean: -0,11 [-0,14; -0,08] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,63 [-0,83; -0,44]**	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b		
Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores	LS-Mean: -5,13 [-5,94; -4,33] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-1,23 [-1,44; -1,02]**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI		
Mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores	LS-Mean: -3,32 [-4,10; -2,55] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,83 [-1,03; -0,63]**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL		
Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores[a]	LS-Mean: -0,71 [-0,86; -0,55] p-Wert: **<0,0001** Hedges' g: **-0,89 [-1,09; -0,68]**	Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Allgemeine Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 Akut		
Mittlere Veränderung des körperlichen Summenscores (PCS)[a]	LS-Mean: 2,12 [0,91; 3,34] p-Wert: **0,0006** Hedges' g: 0,36 [0,15; 0,56]	Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung des psychischen Summenscores (MCS)[a]	LS-Mean: 0,29 [-1,26; 1,84] p-Wert: 0,7142 Hedges' g: 0,04 [-0,16; 0,24]	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE		
Jegliche UE	RR: 1,13 [0,98; 1,30] p-Wert: 0,1013	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	RR: 1,63 [0,54; 4,92] p-Wert: 0,3857	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR: 4,01 [0,51; 31,80] p-Wert: 0,1883	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR; 2,88 [1,01; 8,20] p-Wert: **0,0468**	Zusatznutzen nicht belegt
UE nach SOC und PT[b]		
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 2,51 [1,39; 4,52] p-Wert: **0,0022**	Zusatznutzen nicht belegt
PT Schläfrigkeit aus SOC Erkrankungen des Nervensystems	RR: 2,84 [1,22; 6,63] p-Wert: **0,0156**	
Schwere UE nach SOC und PT		
Es traten keine schweren UE nach SOC und PT auf.		
SUE nach SOC und PT		
Es traten keine SUE nach SOC und PT auf.		

a: Es wird nur der Gesamtscore dargestellt. Die Subscores zeigen alle Effekte in dieselbe Richtung, ohne dass ein Subscore besonders hervorsticht. Die Ergebnisse der Subscores befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 (MENQOL) und Abschnitt 4.3.1.3.1.9 (SF-36).

b: Es werden ausschließlich statistisch signifikante SOC und PT dargestellt und bewertet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Mortalität wird im Rahmen der UE erhoben. In der Studie OASIS-4 treten keine UE auf, die zum Tod führen.

Morbidität

Die Morbidität der Patientinnen verbessert sich unter Behandlung mit Elinzanetant deutlich im Vergleich zum Kontrollarm. Dies umfasst die Reduktion der iVMS-Häufigkeit und des Schweregrads von verbleibenden iVMS, die Verbesserung der Schlafqualität, die Verringerung von iVMS-assoziierten Schlafstörungen, positive Effekte auf die Schwere von Schlafstörungen, nachhaltige Langzeiteffekte auf Schlafmuster sowie die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes:

iVMS-Häufigkeit

Elinzanetant reduziert statistisch signifikant und klinisch relevant die Häufigkeit von iVMS und ermöglicht so den Patientinnen ihre alltäglichen Aktivitäten weiter auszuführen oder seltener unterbrechen zu müssen.

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS bzw. moderater und schwerer iVMS** jeweils einen statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,99 [-1,19; -0,79] bzw. -1,05 [-1,26; -0,85]). Somit ergibt sich für den Endpunkt iVMS-Häufigkeit sowohl für die Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS als auch für die Häufigkeit moderater und schwerer iVMS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT (siehe Anhang 4-G).

Bei einer Betrachtung der **partiellen Reduktion um ≥50% und ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer iVMS bzw. der Häufigkeit milder, moderater und schwerer iVMS** zeigten sich ebenfalls durchweg statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede zugunsten von Elinzanetant (RR[95%-KI] für die ≥50% Reduktion der moderaten und schweren iVMS: 2,05 [1,62; 2,58]; p-Wert: <0,0001 bzw. für die ≥50% Reduktion der milden, moderaten und schweren iVMS: 2,18 [1,67; 2,85]; p-Wert: <0,0001 und RR [95%-KI] für die ≥80% Reduktion der moderaten und schweren iVMS: 3,38 [2,25; 5,06]; p-Wert: <0,0001 bzw. für die ≥80% der milden, moderaten und schweren iVMS: 3,68 [2,13; 6,35]; p-Wert: <0,0001). Daraus ergibt sich für jede dieser Operationalisierungen jeweils ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-4 wurden zudem die **Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit milder oder moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer iVMS** bis Woche 12 erhoben. Die Ergebnisse ergaben in den Endpunkten moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer iVMS einen statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI] für ≥50% der moderaten iVMS: 2,10 [1,63; 2,70]; p-Wert: <0,0001, ≥50% der schweren VMS: 1,87 [1,50; 2,34]; p-Wert: <0,0001, ≥50% der moderaten und schweren iVMS: 2,82 [2,19; 3,63]; p-Wert: <0,0001 und für die ≥50% der milden, moderaten und schweren iVMS: 2,85 [2,17; 3,74]; p-Wert: <0,0001 bzw. HR [95%-KI] für die ≥80% der moderaten iVMS: 2,02 [1,48; 2,76]; p-Wert: <0,0001, ≥80% der schweren iVMS: 2,44 [1,87; 3,18]; p-Wert: <0,0001, ≥80% der moderaten und schweren iVMS: 3,10 [2,19; 4,39]; p-Wert:

<0,0001 und für die ≥80% der milden, moderaten und schweren iVMS: 4,19 [2,62; 6,70]; p-Wert: <0,0001). Somit ergibt sich für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer iVMS bis Woche 12 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.**

Zusammenfassend lässt sich daher ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt iVMS-Häufigkeit ableiten.

iVMS-Schweregrad

Elinzanetant reduziert statistisch signifikant und klinisch relevant den Schweregrad von iVMS und ermöglicht so den Patientinnen ihre alltäglichen Aktivitäten weiter auszuführen oder seltener unterbrechen zu müssen.

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen bezüglich der Veränderung des Schweregrads der iVMS durchweg einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant für den Endpunkt iVMS-Schweregrad moderate und schwere iVMS (Hedges' g [95%-KI]: -0,49 [-0,68; -0,29]), für den Endpunkt iVMS-Schweregrad milde, moderate und schwere iVMS (Hedges' g [95%-KI]: -0,65 [-0,85; -0,46]) und für den Endpunkt iVMS-Schweregrad moderate und schwere iVMS (inkl. milder iVMS nach Baseline) (Hedges' g [95%-KI]: -0,70 [-0,89; -0,50]). Somit ergibt sich für den Endpunkt iVMS-Schweregrad moderate und schwere iVMS ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT und für den Endpunkt iVMS-Schweregrad milde, moderate und schwere iVMS und für den Endpunkt iVMS-Schweregrad moderate und schwere iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Zusammenfassend lässt sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für den Endpunkt des iVMS-Schweregrads ableiten.

Schlafstörungen anhand des HFDD

Elinzanetant verbessert statistisch signifikant und klinisch relevant Schlafstörungen verursacht durch nächtliche iVMS.

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung der Häufigkeit nächtlicher Aufwachphasen bzw. der Häufigkeit der Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen jeweils einen statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,86 [-1,06; -0,65] bzw. -0,63 [-0,83; -0,44]. Somit ergibt sich für die Endpunkte Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen und Häufigkeit der Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen anhand des HFDD ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Allgemeine Schlafstörungen anhand des PROMIS SD-SF-8b

Elinzanetant verbessert statistisch signifikant und klinisch relevant die allgemeinen Schlafstörungen.

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung des Gesamtscores anhand des T-Gesamtscores einen statistisch signifikanten, und auch klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -1,23 [-1,44; -1,02]). Somit ergibt sich für die Endpunkte Schlafstörungen anhand des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI

Elinzanetant reduziert statistisch signifikant und klinisch relevant die Schwere der Schlaflosigkeit.

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung des ISI-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges´g [95%-KI]: -0,83 [-1,03; -0,63]). Somit ergibt sich für den Endpunkt Schlafstörungen anhand des ISI ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Elinzanetant führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

MENQOL

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung im MENQOL-Gesamtscore und in den einzelnen Domänen jeweils einen statistisch signifikanten und klinisch relevante Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges'g [95%-KI] des MENQOL-Gesamtscores: -0,89 [-1,09; -0,68]; Hedges'g [95%-KI] der vasomotorischen Domäne: -0,99 [-1,19; -0,78]; Hedges'g [95%-KI] der physischen Domäne: -0,57 [-0,77; -0,37] und Hedges'g [95%-KI] der sexuellen Domäne: -0,44 [-0,64; -0,24]). Somit ergibt sich für den Endpunkt MENQOL-Gesamtscore ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

SF-36 Akut

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung des SF-36 Akut hinsichtlich des PCS einen statistisch signifikanten, jedoch nach Hedges' g klinisch nicht relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Hinsichtlich des MCS bestand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Somit ist für alle Endpunkte der allgemeinen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 Akut ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Sicherheit und Verträglichkeit

In Bezug auf die Verträglichkeit zeichnete Elinzanetant ein überzeugendes Sicherheitsprofil aus. In den Studien ergaben sich keine signifikanten Hinweise auf schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Gesamtrate UE

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen in Bezug auf die jeglichen UE (RR [95%-KI]: 1,13 [0,98; 1,30]; p-Wert: 0,1013), schweren UE (RR [95%-KI]: 1,63 [0,54; 4,92];p-Wert: 0,3857 und SUE (RR [95%-KI]: 4,01 [0,51; 31,80]; p-Wert: 0,1883) jeweils keinen statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie OASIS-4 traten keine UE auf, die zum Tod führten. In Bezug auf die UE, die zum Abbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms (RR [95%-KI]: 2,88 [1,01; 8,20]; p-Wert: 0,0468). Die Ereigniszeit-Analyse bestätigt allerdings, dass die Abbrüche hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftraten und bis zu 12 Wochen kaum weitere Ereignisse verzeichnet wurden. Es zeigten sich keine erkennbaren Muster von häufigen SOC und PT nach MedDRA, die zum Abbruch führten (Tabelle 4-73).

Auch wurden keine zusätzlichen oder unerwarteten UE, die zum Therapieabbruch führten, beobachtet, die nicht im Einklang mit bereits erhobenen Daten innerhalb des über einen 52-wöchigen Beobachtungszeitraum erhobenen Elinzanetant-Studienprogramms stehen (siehe Modul 4 A).

Fazit Gesamtrate UE

Für die UE-Gesamtraten ist ein **Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT somit **nicht belegt**.

UE nach SOC und PT

Im Folgenden werden jegliche häufige UE nach SOC und PT, für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, aufgeführt:

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen zu SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Placebo (RR [95%-KI]: 2,51 [1,39; 4,52]; p-Wert: 0,0022). Im Rahmen der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden wurden am Verabreichungsort verschiedene PT wie Asthenie, Erschöpfung und Fieber häufiger dokumentiert. Die Ereigniszahlen befanden sich insgesamt in einem niedrigen Bereich. Alle hier aufgeführten häufigen PT-Ereignisse waren nicht-schwer und damit gut behandelbar. Auch wies keines der PT einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf. Für den Endpunkt ergibt sich ein **Hinweis auf keinen Zusatznutzen**.

PT Schläfrigkeit aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen ein UE mit dem PT Schläfrigkeit aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten des Kontrollarms (RR [95%-KI]: 2,84 [1,22; 6,63]; p-Wert: 0,0156). Allerdings traten in der SOC der Nervensystem-Erkrankungen keine vermehrten schweren oder schwerwiegenden UE auf. Grundsätzlich handelt es sich allerdings um ein nicht-schweres UE. Außerdem wird Elinzanetant bei korrekter Einnahme am Abend verabreicht. Einschränkungen über den Tag durch Erschöpfung treten in der Regel nicht auf. Sie beeinflusste die Therapietreue nicht und führte nicht zu vermehrten Studienabbrüchen; nur bei zwei Patientinnen kam es aufgrund von Schläfrigkeit zum Therapieabbruch (siehe Tabelle 4-73). Unerwünschte Ereignisse mit PT Schläfrigkeit traten überwiegend zu Studienbeginn bis Woche 4 auf. Für den Endpunkt ergibt sich somit sich ein **Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen**.

Subgruppen

In der Gesamtschau der untersuchten Subgruppe zeigte sich über die Endpunkte hinweg lediglich eine statistisch signifikante Effektmodifikation mit gleichgerichtetem Effekt, der belegt, dass beide Patientengruppen von einer Therapie mit Elinzanetant profitieren. In der Gesamtschau aller untersuchten Subgruppen konnte somit über die Endpunkte hinweg keine Häufung von signifikanten Interaktionen für bestimmte Subgruppenmerkmale identifiziert werden. Es lässt sich kein systematisches Muster erkennen und somit kein Rückschluss auf fazitrelevante Effektmodifikatoren ziehen. In der Folge kann ein Einfluss der betrachteten Subgruppen auf den Behandlungseffekt ausgeschlossen werden.

Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Brustkrebs-Patientinnen unter AET entwickeln infolge der abrupten Hormonumstellung häufig therapieinduzierte (i)VMS sowie Schlafstörungen und Müdigkeit. Auch bei jüngeren Patientinnen können diese Beschwerden verstärkt auftreten und beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich [15-17]. Dabei gelten iVMS infolge der endokrinen Therapie als besonders belastendes Symptom mit hohem Behandlungsbedarf. Trotz des hohen Leidensdrucks stehen derzeit keine wirksamen Behandlungsoptionen für dieses vulnerable Patientenkollektiv aus Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, zur Verfügung [18, 26], sodass ein erheblicher therapeutischer Bedarf besteht.

Elinzanetant (Lynkuet®) ist der erste duale, nicht-hormonelle, oral einmal täglich einzunehmende Antagonist der NK1- und NK3-Rezeptoren zur symptomatischen Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, oder die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (iVMS) und stellt somit die erste Therapieoption in diesem Anwendungsgebiet dar.

In der Studie OASIS-4 führte die Behandlung mit Elinzanetant bei Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, über den dualen Wirkmechanismus zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten

Reduktion der iVMS-Häufigkeit, die einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** belegt. Ebenso zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Schweregrads von iVMS. Die Effekte werden als **beträchtlich** eingestuft. Somit ermöglicht Elinzanetant es den Patientinnen, wieder vollständig am Alltag teilzunehmen, ihre Aktivitäten seltener zu unterbrechen und weniger durch starkes Schwitzen eingeschränkt zu sein. Gleichzeitig belegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie erstmals eine multidimensionale statistisch signifikante Verbesserung des Schlafs. Elinzanetant verbessert statistisch signifikant und klinisch relevant die durch nächtliche iVMS verursachten Schlafstörungen (HFDD), sodass hierfür ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt. Elinzanetant verbessert außerdem statistisch signifikant und klinisch relevant allgemeine Schlafstörungen (PROMIS SD-SF-8b), was einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** darstellt. Elinzanetant reduziert darüber hinaus statistisch signifikant und klinisch relevant den Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI), was ebenfalls als **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bewertet wird. Angesichts der hohen Symptomlast und der Alltagsrelevanz der Symptomatik ist ein derartiges Studienergebnis von besonderer Bedeutung für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Elinzanetant in diesem Patientenkollektiv.

Lebensqualität

Die genannten Morbiditätsvorteile, die den Patientinnen die Rückkehr in ihren Alltag und eine erholsame Nachtruhe ermöglichen, tragen entscheidend zu einer verbesserten Lebensqualität durch Elinzanetant bei, belegt durch einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL. Die Effekte belegen einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Elinzanetant. Dies stellt bei Brustkrebs-Patientinnen mit moderaten bis schweren iVMS ein zentrales Therapieziel dar, da diese Symptome die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und die Adhärenz zur onkologischen Rezidivprophylaxe negativ beeinflussen können [16, 27, 28].

Sicherheit und Verträglichkeit

Gleichzeitig zeichnet sich Elinzanetant durch ein überzeugendes Sicherheitsprofil aus. Die unter Elinzanetant beobachteten UE waren nahezu ausschließlich als nicht-schwer einzustufen. Schwere oder schwerwiegende UE wurden nur vereinzelt und gleichermaßen in beiden Studienarmen berichtet. Auch traten in der Studie keine UE auf, die zum Tod führten. Studienabbrüche traten, wenn überhaupt, frühzeitig auf, ohne dass ein oder mehrere spezifische Gründe erkennbar wurden. Einige häufige UE nach SOC und PT wurden festgestellt, jedoch als nicht-schwer oder nicht-schwerwiegend eingestuft und gelten daher als gut behandelbar. Auch die Ergebnisse stimmen mit den verfügbaren Daten zur Behandlung von moderaten bis schweren, mit der Menopause assoziierten VMS überein. Im Vergleich zu den hier berichteten Ereignissen, die einen Beobachtungszeitraum von 52 Wochen umfassen, ergeben sich keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse (siehe Modul 4 A). Angesichts der ähnlichen Symptomatik von VMS/iVMS ist anzunehmen, dass eine Übertragbarkeit auf das Anwendungsgebiet der Behandlung von Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, besteht.

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten positiven Effekte in patientenrelevanten Endpunkten der Bereiche Wirksamkeit sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich außerdem ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, für die aktuell noch keine Therapiealternative verfügbar ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden	Hinweis auf einen **erheblichen** Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise

Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) dar.

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

Nicht zutreffend.

[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu 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.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Koysombat K, Tsoutsouki J, Patel AH, Comninos AN, Dhillo 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. Skorupskaite 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. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Lynkuet® 60 mg Weichkapseln. Stand November 2025.
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Guidelines Breast Version 2024.1D. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_16_Nachsorge.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2024-B-304. Elinzanetant zur Behandlung vasomotorischer Symptome. 2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsames Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025, in Kraft getreten am 18. November. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
10. Bayer AG. Clinical Study Protocol - Overall Assessment of efficacy and Safety of elinzanetant In patients with vasomotor Symptoms (OASIS-3). Protocol Version: 3.0. 2022.
11. Avis NE, Levine BJ, Coeytaux R. Results of a pilot study of a cooling mattress pad to reduce vasomotor symptoms and improve sleep. Menopause. 2022;29(8):973-8.
12. Sauer T, Tottenham LS, Ethier A, Gordon JL. Perimenopausal vasomotor symptoms and the cortisol awakening response. Menopause. 2020;27(11):1322-7.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10704/2024-08-01_AM-RL-XII_Fezolinetant_D-1035_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
14. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung - gemäß § 35a SGB VModul 4 A - Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7459/2024_01_25_Modul4A_Fezolinetant.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]

15. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Nolvadex® 20 mg Filmtabletten. Stand Juni 2025.
16. Kyvernitakis I, Ziller V, Hars O, Bauer M, Kalder M, Hadji P. Prevalence of menopausal symptoms and their influence on adherence in women with breast cancer. Climacteric. 2014;17(3):252-9.
17. 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.
18. 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]
19. 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.
20. 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.
21. Nappi RE, Siddiqui E, Todorova L, Rea C, Gemmen E, Schultz NM. Prevalence and quality-of-life burden of vasomotor symptoms associated with menopause: A European cross-sectional survey. Maturitas. 2023;167:66-74.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinienprogramm: Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen. 2020.
27. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2012;134(2):459-78.
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. Brennan A, Hickey M. Management of Early Menopause/Premature Ovarian Insufficiency in Women with or at High Risk of Breast Cancer. Semin Reprod Med. 2020;38(4-05):309-14.

30. Malmberg C, Althin R, Olofsson S. Productivity loss related to vasomotor symptoms (VMS) during menopausal transition among women in the Nordics. Lund, Sweden. IHE REPORT. 2024.
31. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? Menopause. 2018;25(5):520-30.
32. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Anderson DJ, Kuh D, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(6):898 e1- e16.
33. Brown L, Bryant C, Brown VM, Bei B, Judd FK. Self-compassion weakens the association between hot flushes and night sweats and daily life functioning and depression. Maturitas. 2014;78(4):298-303.
34. 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.
35. 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]
36. DiBonaventura MD, Chandran A, Hsu MA, Bushmakin A. Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. Int J Womens Health. 2013;5:261-9.
37. 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.
38. 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.
39. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 2017.
40. Shalhoub H, Barclay M, Jones R, Wikstrom H, Trigg A, O'Sullivan K, et al. Qualitative Assessment of Women’s Experiences of Sleep Disturbances Associated with Menopause to Evaluate the Content Validity of Patient-Reported Outcomes. ISPOR Europe; Glasgow, Scotland, UK2025. S. PCR199.
41. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. Braz J Psychiatry. 2013;35(4):416-31.
42. Weis J. [Psychosocial long-term effects of cancer]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2022;65(4):431-8. Psychische Langzeitfolgen von Krebserkrankungen.
43. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38(3):609-25.

44. Birkhäuser M. Depressionen und Angstzustände im Klimakterium [Climacteric depression and anxiety]. Ther Umsch. 2021;78(8):427-34.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osilodrostat (endogenes Cushing-Syndrom). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4652/2021-01-07_AM-RL-XII_Osilodrostat_D-573_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pasireotid. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2145/2012-12-06_AM-RL-XII_Pasireotid_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
47. Feng YS, Kohlmann T, Janssen MF, Buchholz I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. Qual Life Res. 2021;30(3):647-73.
48. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4920/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6661/2024-06-20-AM-RL-XII_Avapritinib_D-1011_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
52. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, van Maris B, Ross A, Franssen E, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. Maturitas. 2008;61(1-2):107-21.
53. Yuksel N, Todorova L, Scrine L, Rea C, Bouchard C. Prevalence and impact of vasomotor symptoms due to menopause among women in Canada: A subgroup analysis from an international cross-sectional survey of Women with Vasomotor Symptoms Associated with Menopause (WARM Study). Menopause. 2025;32(1):38-44.
54. ClinicalTrials.gov. NCT06440967: A Study to Confirm if Fezolinetant Helps Reduce Hot Flashes in Women With Breast Cancer Who Are Having Hormone Therapy - Letztes Update: 24. November 2025. Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT06440967?term=NCT06440967&rank=1. [Zugriff am: 02.12.2025]
55. John E. Ware J, PhD,. SF-36 Health Survey Update. SPINE. 2000;25(24):3130 –9.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Volanesorsen. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3407/2019-11-15_Nutzenbewertung-G-BA_CD34+Zellen_D-497.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Siltuximab. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-546/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
59. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist, Stand: 19.7.2023. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html. [Zugriff am: 15.01.2026]
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0. 2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
61. ClinicalTrials.gov. NCT 05587296: A Study to Learn More About How Well Elinzanetant Works and How Safe it is Compared to Placebo for the Treatment of Hot Flashes Caused by Anti-cancer Therapy in Women With, or at High Risk for Developing Hormone-receptor Positive Breast Cancer (OASIS-4). Letztes Update: 20. Oktober 2025. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05587296. [Zugriff am: 22.01.2026]
62. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2022-000095-18: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms caused by adjuvant endocrine therapy, over 52 weeks and optionally for an additional 2 years in women with, or at high risk for developing hormone-receptor positive breast cancer. 2022. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000095-18. [Zugriff am: 22.01.2026]
63. Clinical Trials Information System (CTIS). 2023-508265-33-00: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms caused by adjuvant endocrine therapy, over 52 weeks and optionally for additional up to 3.5 years in women with, or at high risk for developing hormone-receptor positive breast cancer. 2023. Verfügbar

unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508265-33-00. [Zugriff am: 23.01.2026]
64. Bayer AG. Final Clinical Study Report, BAY 3427080 / 21656, A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms caused by adjuvant endocrine therapy, over 52 weeks and optionally for an additional 2 years in women with, or at high risk for developing hormone-receptor positive breast cancer (OASIS-4). 2025.
65. Cardoso F, Parke S, Brennan DJ, Briggs P, Donders G, Panay N, et al. Elinzanetant for Vasomotor Symptoms from Endocrine Therapy for Breast Cancer. N Engl J Med. 2025;393(8):753-63.
66. Statistisches Bundesamt. Endgültige durchschnittliche Kinderzahl der Frauenkohorten. 2025. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/endgueltige-kinderzahl.html. [Zugriff am: 15.01.2026]
67. Statististisches Bundesamt. Geburten - Kinderlosigkeit und Mutterschaft. 2022. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/kinderlosigkeit-und-mutterschaft.html. [Zugriff am: 15.01.2026]
68. HealthMeasures. PROMIS Sleep Disturbance – Scoring Manual. 2021. Verfügbar unter: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Sleep_Disturbance_Scoring_Manual.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
69. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, Kaunitz AM, Constantine GD, Pickar JH, et al. A 17β-Estradiol-Progesterone Oral Capsule for Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2018;132(1):161-70.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf [Zugriff am: 15.01.2026]
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 470; Opicapon (Parkinsonkrankheit) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag: A16-61; Version 1.0. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1696/2016-10-01_Nutzenbewertung-%20IQWiG_Opicapon-D-258.pdf;. [Zugriff am: 15.01.2026]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 391; Brivaracetam –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag: A16-08; Version 1.0. 2016. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a16-08_brivaracetam_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 802 Fremanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag: A19-44; Version 1.0. 2019. Verfügbar unter:

https://www.iqwig.de/download/a19-44_fremanezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]

75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5386/2018-11-01_AM-RL-XII_Extrakt-Cannabis-sativa_D-358_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase [emczd]
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.01.2026
Zeitsegment	1947 to 2024 December 10
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategyminimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Elinzanetant or NT-814 or NT814 or NT 814 or BAY-3427080 or BAY3427080 or BAY 3427080).mp.	124
2	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2904730
3	1 and 2	69

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to December 10, 2024 [ppezv];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.01.2026
Zeitsegment	1946 to December 10, 2024;
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategyminimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Elinzanetant or NT-814 or NT814 or NT 814 or BAY-3427080 or BAY3427080 or BAY 3427080).mp	45
2	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1833981
3	1 and 2	18

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2024 [cctz];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.01.2026
Zeitsegment	November 2024;
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Elinzanetant or NT-814 or NT814 or NT 814 or BAY-3427080 or BAY3427080 or BAY 3427080).mp	58

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	19.01.2026	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	Elinzanetant OR NT-814 or NT814 OR „NT 814“ OR BAY-3427080 OR BAY3427080 OR „BAY 3427080“
	Other terms	
Treffer	**22**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.01.2026
Suchstrategie	Elinzanetant OR NT-814 or NT814 OR „NT 814“ OR BAY-3427080 OR BAY3427080 OR „BAY 3427080“
Treffer	**4**

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	19.01.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Elinzanetant, NT-814, NT814, „NT 814“, BAY-3427080, BAY3427080, „BAY 3427080“
	Does not contain any of these terms	
Treffer	**5**	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Panay N, Joffe H, Maki P.M, Nappi R.E, Pinkerton J.V, Simon J.A, Soares C.N, Thurston R.C, Francuski M, Caetano C, Genga K, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Laapas K, Parke S, Seitz C, Schwarz J, Zuurman L, (et al.), 2025, Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 Randomized Clinical Trial, JAMA Internal Medicine. 185(11) (pp 1319-1327), , 185(11)	A1 andere Population
2.	Pinkerton J.V, Simon J, Panay N, Seitz C, Parke S, Caetano C, Mellinger U, Mashhadi N.H, Haberland C, Atanackovic G, Holz C, Mao G, Morrison M, Nisius S, Schaefers M, Zuurman L, (et al.), 2024, Design of OASIS 1 and 2: phase 3 clinical trials assessing the efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause, Menopause. 31(6) (pp 522-529), , 31(6)	A1 andere Population
3.	Pinkerton J.V, Simon J.A, Joffe H, Maki P.M, Nappi R.E, Panay N, Soares C.N, Thurston R.C, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L, (et al.), 2024, Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials, JAMA. 332(16) (pp 1343-1354), , 332(16)	A1 andere Population
4.	Trigg A, Barclay M, Whyman S, Lehane A, Bradley H, Gerlinger C, Seitz C, Gater A, Haberland C, (et al.), 2025, Psychometric evaluation of the HFDD, PROMIS SD SF 8b, and MENQOL questionnaire in women experiencing vasomotor symptoms associated with menopause, Journal of patient-reported outcomes. 9(1) (pp 50), , 9(1) (pp 50)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
5.	Trower M, Anderson R.A, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S, (et al.), 2020, Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: A placebo-controlled, randomized trial, Menopause. 27(5) (pp 498-505), , 27(5)	A2 andere Intervention

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	22	21 (Nr. 1 – 21)	1
CTIS	5	4 (Nr. 22 – 25)	1
EU-CTR	4	3 (Nr. 26 – 28)	1
Summe	31	28	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02865538	Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of NT-814 in Post-Menopausal Women With Vasomotor Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02865538	A2 andere Intervention
2.	NCT03596762	A Double-Blind, Randomised, Placebo Controlled, Adaptive Design Study of the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of NT-814 in Female Subjects With Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With the Menopause. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03596762	A1 andere Population
3.	NCT04654897	A Single Dose Study to Assess the Mass Balance Recovery, Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-NT-814 in Healthy Male Subjects After Oral Dosing. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04654897	A5 anderer Studientyp
4.	NCT04845841	Single Center, Randomized, Open-label, Cross-over Study to Investigate the Pharmacokinetics of Two Oral Formulations of Elinzanetant After Single Dosing in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04845841	A1 andere Population
5.	NCT04889287	Open-label, One-sequence Crossover Study to Determine the Effects of Multiple Doses of Elinzanetant on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04889287	A1 andere Population
6.	NCT04903821	Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Elinzanetant in Participants With Impaired Hepatic Function (Classified as Child-Pugh A or B) in Comparison to Matched Controls With Normal Hepatic Function.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04903821	A5 anderer Studientyp
7.	NCT04981431	A Randomized, Placebo-controlled, Single-blind, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics After Single and Multiple Dose of Elinzanetant in Japanese Healthy Female Adult Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04981431	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT05028608	Open-label, Fixed Sequence Crossover Study to Investigate the Effects of Carbamazepine on the Pharmacokinetics of Elinzanetant (BAY 3427080) in Healthy Participants.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05028608	A5 anderer Studientyp
9.	NCT05030584	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05030584	A1 andere Population
10.	NCT05042362	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multicenter Study to Investigate Efficacy and Safety of Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Over 26 Weeks in Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05042362	A1 andere Population
11.	NCT05061563	An Open-label, Non-randomized,Fixed-sequence Crossover Study to Investigate the Effects of a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics of Elinzanetant (BAY 3427080) as Well as Assessment of the Absolute Bioavailability of Elinzanetant Using a Single Intravenous Microtracer Dose of [13C5]BAY 3427080 in Male and Female Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05061563	A5 anderer Studientyp
12.	NCT05071729	Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Elinzanetant in Participants With Impaired Renal Function in Comparison to Matched Controls With Normal Renal Function. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05071729	A5 anderer Studientyp
13.	NCT05099159	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multicenter Study to Investigate Efficacy and Safety of Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Over 26 Weeks in Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05099159	A1 andere Population
14.	NCT05351892	A Combined Single- and Multiple-dose, Open-label, Randomized, 2 x 2 Crossover Study to Investigate the Relative Bioavailability, the Safety and the Tolerability of Elinzanetant (BAY 3427080) in Healthy Female and Male Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05351892	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	NCT05381142	A Randomized, Single-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single and Multiple Doses of Elinzanetant in Chinese Healthy Female Participants 40 to 65 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05381142	A1 andere Population
16.	NCT05471817	Open-label, Fixed Sequence Crossover Study to Determine the Effects of a Single Dose of Elinzanetant (BAY 3427080) on the Pharmacokinetics of Dabigatran Etexilate in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05471817	A1 andere Population
17.	NCT05481528	A Randomized, Double-blind, Placebo- and Moxifloxacin-controlled Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of Single Ascending Supratherapeutic Doses of Elinzanetant in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05481528	A1 andere Population
18.	NCT06112756	A Randomized, Parallel-group Treatment, Phase 2, Double-blind Pilot Study to Investigate the Efficacy and Safety of Elinzanetant Compared With Placebo for Treatment of Sleep Disturbances Associated With Menopause.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06112756	A1 andere Population
19.	NCT06219902	A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, 4-period, Crossover Study to Investigate Effects of Elinzanetant on Simulated Driving Performance and Cognitive Function in Healthy Women. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06219902	A1 andere Population
20.	NCT07077395	Finding Links Between Hot flASHes and CardioVascular Disease. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07077395	A4 andere Endpunkte
21.	NCT07229404	A Combined Single- and Multiple-dose, Open-label, Randomized, 6 x 3 Crossover Study to Investigate the Relative Bioavailability, Safety and Tolerability of Elinzanetant (BAY 3427080) in Healthy Female Participants. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07229404	A1 andere Population

Clinical Trials Information System (CTIS)			
22.	2022-500201-41-00	(22081) Open-label, fixed sequence crossover study to determine the effects of a single dose of elinzanetant (BAY 3427080) on the pharmacokinetics of dabigatran etexilate in healthy participants. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500201-41-00	A1 andere Population
23.	2023-503864-17-00	A study to learn how much elinzanetant gets into the blood, how safe it is and how it affects the body after taking single and multiple amounts in healthy subjects. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503864-17-00	A1 andere Population
24.	2023-503968-16-00	A study to learn about how much elinzanetant gets absorbed in the blood and how safe it is in healthy participants when taken as different types of formulations. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503968-16-00	A1 andere Population
25.	2023-504955-28-01	(22423 NIRVANA) A randomized, parallel-group treatment, Phase 2, double-blind pilot study to investigate the efficacy and safety of elinzanetant compared with placebo for treatment of sleep disturbances associated with menopause. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504955-28-01	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
26.	2021-000059-38	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.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000059-38	A1 andere Population
27.	2020-004908-33	A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 26 weeks in postmenopausal women. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004908-33	A1 andere Population

28.	2020-004855-34	A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 26 weeks in postmenopausal women. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004855-34	A1 andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OASIS-4

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen bei Frauen mit oder mit hohem Risiko für hormonrezeptorpositiven Brustkrebs. Die Hypothesen für die primären und Key-sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt definiert: **H1:** $\mu_{1P} \leq \mu_{1V}$ versus $\mu_{1P} > \mu_{1V}$, wobei μ_{1P} bzw. μ_{1V} für die mittlere Veränderung der VMS-Häufigkeit in der Placebo- (P) bzw. Verum-Arm (V) von Baseline bis Woche 4 stehen. **H2:** $\mu_{2P} \leq \mu_{2V}$ versus $\mu_{2P} > \mu_{2V}$, wobei μ_{2P} bzw. μ_{2V} für die mittlere Veränderung der VMS-Häufigkeit in der Placebo- (P) bzw. Verum-Arm (V) von Baseline zu Woche 12 stehen. **H3:** $\mu_{3P} \leq \mu_{3V}$ versus $\mu_{3P} > \mu_{3V}$, wobei μ_{3P} bzw. μ_{3V} für die mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b-Gesamtscores in der Placebo- (P) bzw. Verum-Arm (V) von Baseline zu Woche 12 stehen. **H4:** $\mu_{4P} \leq \mu_{4V}$ versus $\mu_{4P} > \mu_{4V}$, wobei μ_{4P} bzw. μ_{4V} für die mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores in der Placebo- (P) bzw. Verum-Arm (V) von Baseline zu Woche 12 stehen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie; Zuteilungsverhältnis 2:1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	ITA-1 (30. September 2022) Anpassungen speziell für Italien GBR-1 (21. Oktober 2022) Anpassungen speziell für Großbritannien Amendment 1 (09. Dezember 2022) Klarstellung, dass Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem metastasiertem Brustkrebs, die 40 mg Tamoxifen einnehmen, an der Studie teilnehmen können. Amendment 2 (10. Mai 2023): Eine zweijährige Verlängerungsphase wurde für Teilnehmerinnen, die 52 Wochen Behandlung abgeschlossen haben und ihre adjuvante endokrine Therapie fortsetzen müssen, hinzugefügt. Für VMS durch eine adjuvante endokrine Therapie gibt es keine wirksame Behandlung, da eine Hormontherapie bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs kontraindiziert ist. Elinzanetant soll Häufigkeit und Schwere der VMS verringern. Bestätigen sich diese Vorteile, profitieren Patientinnen von der Verlängerungsphase.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren (einschließlich) zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung. - Frauen mit VMS infolge einer adjuvanten endokrinen Therapie, die während der gesamten Studiendauer fortgesetzt werden soll: a. Tamoxifen mit oder ohne GnRH-Analoga oder b. Aromatasehemmer mit oder ohne GnRH-Analoga Teilnehmerinnen müssen seit mindestens 6 Wochen vor der Baseline auf einer stabilen adjuvanten endokrinen Therapie sein. Ein Wechsel oder eine Dosisanpassung der Therapie ist erst nach Visite T6 erlaubt. - Die Teilnehmerinnen müssen entweder: a. eine persönliche Vorgeschichte eines hormonrezeptorpositiven Brustkrebses haben oder b. ein hohes Risiko für Brustkrebs aufweisen. - Negativer Urinschwangerschaftstest bei der Screening- und Baseline-Visite, falls die Teilnehmerin nicht als postmenopausal oder WONCBP bestätigt wurde. - Guter allgemeiner Gesundheitszustand (abgesehen von der Erkrankung, die zur adjuvanten endokrinen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie geführt hat), basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und den Screening-Untersuchungen. - Normale oder klinisch unauffällige zervikale Zytologie, die keine weitere Nachverfolgung erfordert: a. Eine zytologische Untersuchung des Gebärmutterhalses muss während des Screenings erfolgen oder b. Ein dokumentiertes normales Ergebnis einer innerhalb der letzten 12 Monate durchgeführten Zytologie muss vorliegen. c. HPV-Testung erfolgt automatisch bei Teilnehmerinnen mit atypischen Plattenepithelzellen unklarer Bedeutung (ASCUS). Teilnehmerinnen mit ASCUS können aufgenommen werden, wenn sie negativ für Hochrisiko-HPV-Stämme sind. d. HPV-Testung erfolgt automatisch bei Teilnehmerinnen mit „Fehlen der endozervikalen/Transformationszonen-Komponente“. Aufnahme ist möglich, wenn sie negativ für Hochrisiko-HPV-Stämme sind. - BMI zwischen 18 und 38 kg/m² bei Screening. - Teilnehmerin hat das VMS-Tagebuch mindestens 11 Tage lang in den zwei Wochen vor der Baseline-Visite ausgefüllt und mindestens 35 moderate bis schwere VMS in den letzten 7 Tagen dokumentiert (Bewertung bei der Baseline-Visite). - Verhütungspflicht für Frauen (außer postmenopausalen oder WONCBP) gemäß den lokalen Vorschriften für klinische Studien. - Eine Teilnehmerin ist zur Teilnahme berechtigt, wenn sie nicht schwanger oder stillend ist und eine der folgenden Bedingungen erfüllt: - WONCBP oder - WOCBP und verwendet während der Studiendauer eine hochwirksame Verhütungsmethode. Diese Methode muss bis mindestens 8 Tage nach der letzten Dosis von Elinzanetant angewendet werden. Der Prüfarzt sollte das Versagen der Verhütungsmethode (z. B. durch Nichteinhaltung oder kürzlich begonnene Anwendung) im Zusammenhang mit der ersten Studienmedikation bewerten. - WOCBP müssen einen negativen, hochsensitiven Urinschwangerschaftstest innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Falls ein Urintest vor Ort nicht als negativ bestätigt werden kann (z. B. bei einem unklaren Ergebnis), ist ein Serumschwangerschaftstest erforderlich. In diesem Fall muss die Teilnehmerin von der Studie ausgeschlossen werden, wenn das Serum-Schwangerschaftsergebnis positiv ist. - Der Prüfarzt ist verantwortlich für die Überprüfung der medizinischen Vorgeschichte, der Menstruationsgeschichte und der kürzlichen sexuellen Aktivitäten, um das Risiko des Einschlusses einer Frau mit einer frühzeitig unentdeckten Schwangerschaft zu verringern. - Die Teilnehmerin muss in der Lage sein, eine unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben. Diese muss die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen beinhalten, die im Einwilligungsformular (Informed Consent Form, ICF) und in diesem Protokoll aufgeführt sind. Ausschlusskriterien: - Erstdiagnose von metastasiertem hormonrezeptor-positivem Brustkrebs (Stadium IV) oder Rückfall unter adjuvanter endokriner Therapie bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs. - Aktuelle oder frühere Krebserkrankung (außer vollständiger Remission seit 5 Jahren oder mehr vor der Einwilligung), mit Ausnahme von hormonrezeptorpositivem Brustkrebs (Stadium 0-III), basalem und plattentumorigem Hautkrebs. - Chirurgische oder nicht-chirurgische Behandlung (z. B. Chemotherapie, Radiotherapie, Immuntherapie) bei Brustkrebs innerhalb der letzten 3 Monate vor der Einwilligung (außer Verwendung von Tamoxifen, Aromatasehemmern, GnRH-Analoga). - Geplante Operation, Chemotherapie, Radiotherapie oder Immuntherapie während der Studiendauer (rekonstruktive Brustoperation nach Woche 12 erlaubt). - Aktuelle Schwangerschaft oder weniger als 3 Monate nach der Entbindung, Abtreibung oder Beendigung der Laktation vor der Einwilligung. - Jede klinisch signifikante Vorgeschichte oder andauernde Arrhythmien, Herzblock und QT-Verlängerung, die durch die klinische Vorgeschichte oder eine EKG-Auswertung festgestellt wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Aktive, laufende Erkrankung, die die Interpretation von VMS erschweren könnte, wie z. B.: Infektionen, die Fieber verursachen können, Phäochromozytom, Karzinoid-Syndrom. - Ungeklärte vaginale Blutungen. - Mammografie mit klinisch relevanten malignen oder verdächtigen Befunden, die eine Chirurgie, Radiotherapie oder Chemotherapie gemäß lokalen Richtlinien erfordern (die Mammografie darf nicht älter als 12 Monate vor der Einwilligung sein). Wenn eine Mammografie nach einer teilweisen Mastektomie nicht möglich ist, kann stattdessen ein Ultraschall durchgeführt werden. - Klinisch signifikante abnormale Laborwerte, die während des Screenings gemessen wurden (ein einzelner Nachtest ist erlaubt, außer bei Tests, die im nächsten Ausschlusskriterium aufgeführt sind). - Abnorme Leberparameter (Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Kriterien): o AST >2 x ULN, o ALT >2 x ULN, o AP >2 x ULN, o TBL >ULN, es sei denn, durch Gilbert-Syndrom erklärt, o INR >ULN, es sei denn, durch z. B. Antikoagulantien erklärt, Diagnose einer Hepatitis B-Infektion, d. h. HBs-Antigen positiv beim Screening, o Diagnose einer Hepatitis C-Infektion, d. h. Hepatitis C-Antikörper und HCV-RNA positiv beim Screening. - Unbehandelte Hyperthyreose oder Hypothyreose. o Behandelte Hyperthyreose mit keinen abnormalen Erhöhungen der Schilddrüsenfunktionsparameter und ohne relevante klinische Anzeichen für >6 Monate vor der Einwilligung ist akzeptabel. o Behandelte Hypothyreose mit normalen Schilddrüsenfunktionswerten während des Screenings und einer stabilen (seit >3 Monaten vor der Einwilligung) Dosis der Ersatztherapie ist akzeptabel. - Nierenfunktionsstörung größer als moderat (d. h. geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73m²) beim Screening. - Gestörtes proliferatives Endometrium, Endometriumpolypen, Endometriumhyperplasie oder Endometriumkarzinom, diagnostiziert durch eine Endometriumbiopsie während des Screenings.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Aktuelles arterielles oder venöses vaskuläres Ereignis (z. B. Myokardinfarkt, Transitorische ischämische Attacke [TIA], Schlaganfall, DVT) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Einwilligung. - Jede andere Vorgeschichte, Erkrankung, Therapie oder akute Krankheit, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Einhaltung der Studienanforderungen beeinträchtigen könnte. - Frauen mit einem Ovarialzyste(n), die während des Screenings weitere diagnostische Verfahren benötigen, um die Möglichkeit einer Malignität auszuschließen. - Jede andere Kontraindikation, die in der lokalen Kennzeichnung für Medikamente aufgeführt ist, die als adjuvante endokrine Therapie verwendet werden. - Teilnehmerin hat ein verbotenes Begleitmedikament verwendet und ist nicht bereit, dieses abzusetzen. - Einnahme von Medikamenten, die aufgrund potenzieller Arzneimittel-Wechselwirkungen verboten sind. - Gleichzeitige (oder innerhalb von 2 Monaten vor der Einwilligung) Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem untersuchten Arzneimittel (einschließlich Medizinprodukte). - Bei Screening ein Wert von 2 (Ich möchte mich umbringen) oder 3 (Ich würde mich umbringen, wenn ich die Chance hätte) auf BDI-II Punkt 9 (Suizidgedanken oder -wünsche). - Klinisch relevanter Missbrauch von illegalen/Freizeit-Drogen oder Alkohol innerhalb von 12 Monaten vor der Einwilligung. - Studienteilnehmerin ist abhängig vom Prüfarzt, dem Auftragsforschungsinstitut oder dem Sponsor hinsichtlich Ausbildung oder Beschäftigung (z. B. Familienangehörige, Mitarbeiter, Personen, die Fördermittel/Ausbildung erhalten). - Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Elinzanetant oder einem der Hilfsstoffe in der Formulierung. - Unfähigkeit, die Studienverfahren aus irgendeinem Grund einzuhalten, einschließlich der folgenden Beispiele: Sprachverständnis, psychische Erkrankung, allgemeine Unfähigkeit, zum Studienort zu gelangen. - Wunsch nach einer Schwangerschaft während der Studienzeit.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 90 Studienzentren in Kanada, Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Kasachstan, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien und dem Vereinigten Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsarm: Elinzanetant 120 mg oral einmal täglich für 52 Wochen, optional zweijährige Verlängerungsphase Placebo-Arm: Placebo oral für die ersten 12 Wochen. Elinzanetant 120 mg von Woche 13 bis 52, optional zweijährige Verlängerungsphase
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Endpunkte:** - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 (bewertet durch HFDD) Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 (bewertet durch HFDD) Das elektronische Tagebuch (HFDD) gilt als valides Erhebungsinstrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte anerkannt und findet breite Anwendung in klinischer Forschung sowie regulatorischer Bewertung. **Key-Sekundäre Endpunkte:** - Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 - Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 **Weitere sekundäre Endpunkte:** - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 (bewertet durch VMS-Tagebuch) - Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 (bewertet durch VMS-Tagebuch) - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 1 (bewertet durch VMS-Tagebuch) - Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline über die Zeit (bewertet durch VMS-Tagebuch **Explorative Endpunkte:** - Anteil der Teilnehmerinnen mit mind. 50% Reduktion der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS zu Woche 4

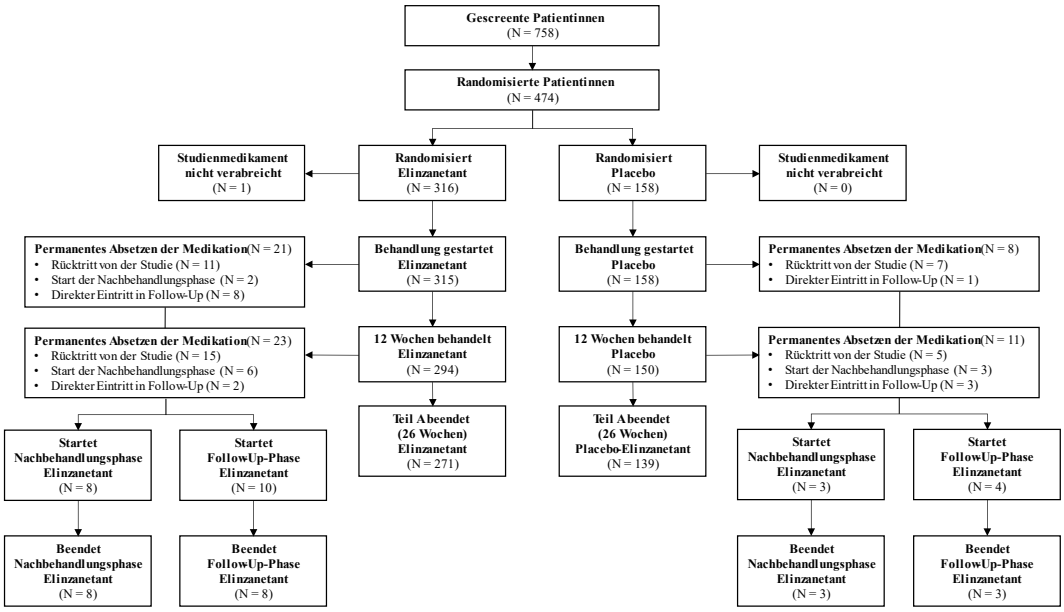
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anteil der Teilnehmerinnen mit mind. 50% Reduktion der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS zu Woche 12 - Zeit bis zum Ansprechen - Absolute Werte und Veränderungen des PROMIS SD-SF-8b von Baseline über die Zeit - Absolute Werte und Veränderungen des MENQOL-Gesamtscores von Baseline über die Zeit - Absolute Werte und Veränderungen des ISI-Gesamtscores von Baseline über die Zeit - Absolute Werte und Veränderungen der EQ-5D-5L Einzeldimensionen und des Gesundheitsstatus VAS von Baseline über die Zeit - Absolute Werte und Veränderungen der SF-36 Akut in allen Domänen und den Gesamtscores PCS und MCS von Baseline über die Zeit - Absolute Werte und Veränderungen des BDI-II-Gesamtscores von Baseline über die Zeit **Weitere Endpunkte**: - Anzahl an Studienteilnehmerinnen mit UE während der Behandlung - Anzahl an Studienteilnehmerinnen mit abnormalen Laborparametern - Mittlere Veränderung der Sleepiness Scale von Baseline zu Woche 1, 4, 12, 26, 36 und 50
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Etwa 405 Teilnehmerinnen sollten randomisiert der Studienintervention im Verhältnis 2:1 zugewiesen werden. 270 Teilnehmerinnen sollten das Elinzanetant, 135 das Placebo erhalten. Bei einer angenommenen Abbruchrate von 10% in den ersten 3 Monaten sollten etwa 243 Teilnehmerinnen im Elinzanetant-Arm und 122 im Placebo-Arm verbleiben, die 12-wöchige Behandlung abschließen. Bei einer angenommenen jährlichen Abbruchrate von 30% im Elinzanetant-Arm sollten etwa 189 Teilnehmerinnen nach einem Jahr in der Studie verbleiben. Für die Sicherheitsbewertung sind insgesamt 1.500 Teilnehmerinnen erforderlich, die mindestens eine Dosis Elinzanetant 120 mg erhalten haben, davon 300-600 für mindestens 6 Monate und etwa 100 für ein Jahr. Aus den Daten vorheriger Studien und der geplanten Teilnehmerzahl in laufenden und kommenden Phase-III-Studien und unter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Berücksichtigung des Placebo-Arms, der auch Elinzanetant enthält, ergibt sich eine Anzahl von 270 Teilnehmerinnen im Elinzanetant-Arm. Bei einer angenommen Rate von 50% für Screening-Failures müssen etwa 810 Teilnehmerinnen eingeschlossen werden, um die benötigte Fallzahl von 405 Teilnehmerinnen zu erreichen. Die Power für die primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte bei Durchführung eines einseitigen Zwei-Stichproben-T-Tests (Annahme gleicher Varianzen) unter Berücksichtigung der obigen Drop-out-Rate und der angenommenen Standardabweichungen aus der SWITCH-1-Studie wurde ebenfalls berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Analyse von Teil A (Baseline bis Woche 14) ist geplant, nachdem die letzte Teilnehmerin Teil A abgeschlossen hat. Dies ist die finale Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit der Daten aus Teil A basierend auf bereinigten und finalen Daten. Daten aus Teil B (Woche 15 bis 26) werden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Eine Anpassung der Multiplizität ist nicht erforderlich, da die primäre Wirksamkeitsanalyse nach der Auswertung der Daten aus Teil A abgeschlossen sein wird. Der finale Studienbericht wird die Teile A und B umfassen. Die zweijährige Verlängerungsphase (Teil C) wird separat von Teil A und B analysiert und berichtet. Der Sponsor kann die Studie jederzeit vorzeitig abbrechen, z. B. bei Beendigung der weiteren Entwicklung der Studienintervention oder auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Board (DSBM).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Teilnehmerinnen, die alle Zulassungskriterien erfüllen, wurden zentral zur randomisierten Studienintervention über ein IxRS zugewiesen. Der Randomisierungsplan wurde vom Sponsor oder einem Beauftragten computerbasiert erstellt. Sobald eine Randomisierungsnummer zugewiesen wurde, durfte diese nicht erneut zugewiesen werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Frauen mit Vorgeschichte von hormonrezeptorpositivem Brustkrebs oder hohem Risiko für Brustkrebs sowie nach Behandlung der bestehenden Erkrankung stratifiziert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verdeckt zentral mittels IxRS, Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte mittels IxRS. Die Randomisierungsliste wurde vom Sponsor oder dessen Vertreter computergeneriert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a. Verblindet b. Verblindet c. Verblindet Elinzanetant und Placebo waren in Aufbau, Aussehen und Verpackung identisch.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Elinzanetant und Placebo waren in Aufbau, Aussehen und Verpackung identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primären und sekundären Endpunkte wurden basierend auf der FAS-Population (alle randomisierten Studienteilnehmerinnen) gemäß der randomisierten Intervention ausgewertet. Die Auswertung der primären Endpunkte erfolgte anhand MMRM. Vor der Modellierung wurden fehlende Daten in Übereinstimmung mit den Estimand-Strategien für interkurrente Ereignisse behandelt. Als zusätzliche Kovariable wurde die mittlere VMS-Häufigkeit zu Baseline eingeschlossen, des Weiteren wurden Interaktionstherme berücksichtigt. Das Modell wurde nach der Behandlung der bestehenden Erkrankung (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) stratifiziert, dabei wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen (falls das Modell konvergierte). Fehlende Werte wurden unter der MAR-Annahme mithilfe einer MCMC multipel imputiert. Die Gesamtfehlerwahrscheinlichkeit (Typ-I-Fehler) wurde einseitig auf 2,5% kontrolliert. Generell wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Konfidenzintervalle (KI) zweiseitig mit einem Konfidenzniveau von 95% angegeben. Die Bewertung der sekundären Endpunkte erfolgte analog.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen wurden für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte präspezifiziert: - Behandlung der bestehenden Erkrankung (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) - Abstammung - Ethnie - BMI (<18,5; 18,5 bis <25; 25 bis <30; ≥30 kg/m2) - Raucherstatus (niemals, früher, derzeit)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Elinzanetant vs. Placebo: a. 316 vs. 158 b. 315 vs. 158 c. 316 vs. 158
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 32
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	14. Oktober 2022 bis 30. April 2024 (für den Interim-Bericht)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist laufend (Teil A und B sind abgeschlossen)
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Falls eine Teilnehmerin die Studienmedikation abgesetzt hat, jedoch zugestimmt hat, in der Studie zu verbleiben (d. h. in einer Post-Treatment-Phase), wurde die nächste geplante Visite als Follow-up-Visite genutzt. Daher war nach dem End-of-Treatment-Besuch kein zusätzlicher Follow-up-Besuch erforderlich.

Abbildung 32: Patientenfluss der Studie OASIS-4

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OASIS-4

Studie: OASIS-4

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report B003761 BAY 3427080/21656 Version 1.0 Final	CSR
Statistical Analysis Plan BAY 3427080/21656 Version 3.0	SAP
Clinical Study Protocol Amendment 2 (Global) Bay 3427080/21646 Version 3.0	Protokoll

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen der Studie OASIS-4 wurden zentral über eine Interactive Voice/Web Response System (IxRS) im Verhältnis 2:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der bestehenden Erkrankung (Patientinnen mit Brustkrebs oder einem hohen Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs) sowie nach der Art der Rezidivprophylaxe (Tamoxifen vs. Aromatasehemmer). Sowohl Patientinnen und behandelnde Personen waren verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: iVMS-Häufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Häufigkeit der moderaten und schweren iVMS wurde in der Studie OASIS-4 mittels des HFDD, einem etablierten elektronischen Tagebuch von den Patientinnen zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der iVMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der iVMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Patientinnen und behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: iVMS-Schweregrad

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schweregrad der moderaten und schweren iVMS wurde in der Studie OASIS-4 mittels des HFDD, einem etablierten elektronischen Tagebuch von den Patientinnen erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der iVMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der iVMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schlafstörungen wurde in der Studie OASIS-4 unter anderem mittels des HFDD, einem etablierten elektronischen Tagebuch, von den Patientinnen erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der Schlafstörungen ein klar definierter Leitfaden vor. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der Schlafstörungen falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: PROMIS SD-SF-8b

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schlafstörungen wurde in der Studie OASIS-4 unter anderem anhand des validierten Fragebogens PROMIS SD-SF-8b von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, dass alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: ISI

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schweregrad der Schlafstörungen wurde in der Studie OASIS-4 anhand des standardisierten Fragebogens ISI von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, dass alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: BDI-II

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die

Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Depressive Symptome wurde in der Studie OASIS-4 anhand des standardisierten Fragebogens BDI-II von den Patientinnen selbst erfasst. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der Studie OASIS-4 anhand des standardisierten Fragebogens EQ-5D VAS von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: MENQOL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt gesundheitsspezifische Lebensqualität wurde in der Studie OASIS-4 anhand des standardisierten Fragebogens MENQOL von den Patientinnen erfasst. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt allgemeine Lebensqualität wurde in der Studie OASIS-4 anhand des standardisierten Fragebogens SF-36 Akut von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verträglichkeit und Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse stellt in der Studie OASIS-4 einen etablierten klinischen Sicherheitsendpunkt dar, dessen Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) standardisiert erfolgt. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem SAF, das alle eingeschlossenen Patientinnen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Angaben

Siehe separates Dokument.