

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elinzanetant (Lynkuet[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	8
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	52
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse zu Woche 12 ^a	18
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-3 (50/52 Wochen) ^a	23
Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-4 zu Woche 12	38
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	58
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	59
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	60
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	61

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AET	Adjuvante endokrine Therapie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BDI-II	Beck Depression Inventory-II
CBT	Kognitive Verhaltenstherapie (Cognitive Behavioural Therapy)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HFDD	VMS-Tagebuch (Hot Flush Daily Diary)
HR	Hazard Ratio
HT	Hormontherapie
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
	Modifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification)
ISI	Insomnia Severity Index
iVMS	Induzierte vasomotorische Symptome
KI	Konfidenzintervall
KNDy	Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin
LS	Least Square
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MENQOL	Menopausen-spezifische Lebensqualität (Menopause-specific Quality of Life Questionnaire)
NAMS	North American Menopause Society
NK1/3(-R)	Neurokinin-1/-3(-Rezeptoren)
PCS	Physical Component Summary
PROMIS SD-SF-8b	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SSNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
VMS	Vasomotorische Symptome
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.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Vital GmbH
Anschrift:	Gebäude K56 Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51368 Leverkusen, Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer AG
Anschrift:	51368 Leverkusen, Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elinzanetant
Handelsname:	Lynkuet®
ATC-Code:	G02CX07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50091
Pharmazentralnummer (PZN)	19543163 19543140 19543157
ICD-10-GM-Code	N95.1 N95.3 N95.9
Alpha-ID	I7620 Aufsteigende Hitze I14388 Climacterium tardum I7621 Fliegende Hitze I7622 Hitzewallungen I88181 Hitzewallungen in der Menopause I7611 Klimakterische Hitzewellen I74983 Klimakterische Krankheit bei der Frau I74898 Klimakterische Krise I7612 Klimakterische Schlaflosigkeit I74984 Klimakterische Symptome bei der Frau I7610 Klimakterische Wallungen I7618 Klimakterische Zustände I14386 Klimakterium I76577 Menopausale Krise I28835 Menopause I65764 Menopausensymptome

	I7616 Menopausensyndrom I88188 Schlaflosigkeit in der Menopause I7624 Wallungen I14387 Wechseljahre I7641 Artifizielle Menopause I7639 Artifizielltes Klimakterium I7640 Künstliche Menopause I7600 Klimakterische Beschwerden I7603 Klimakterische Dysfunktion I7595 Klimakterische Störung I7601 Klimakterisches Hormonmangelsyndrom I7602 Klimakterisches Syndrom I7605 Klimaxbeschwerden I76589 Menopausale Störung I7608 Menopausenstörung I7597 Postklimakterische Beschwerden I7596 Postklimakterische Störung I20291 Postmenopause I7607 Postmenopausenkonflikt I7604 Postmenopausensyndrom I7598 Wechseljahrsbeschwerden
--	---

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind ^c	Beobachtendes Abwarten
B	Teilpopulation B: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden	Beobachtendes Abwarten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann und sie somit nicht Teil der Zielpopulation sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 12. Februar 2025 (Vorgangsnummer 2024-B-304) statt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Elinzanetant wurde gemäß den Kriterien der zVT nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA hergeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als Ergebnis der Beratung wurde die in Modul 3 A aufgeführte zVT für Elinzanetant zur Behandlung von Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind, hier insbesondere für Frauen, 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 (Teilpopulation A) und die für die in Modul 3 B aufgeführte zVT für Elinzanetant zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die durch eine adjuvante endokrine Therapie (AET) im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (Teilpopulation B), bestimmt.

Für Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, steht eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl einer systemischen HT (bei Frauen mit intaktem Uterus [Östrogen-Gestagen-Kombination] bzw. bei Frauen ohne Uterus [nur Östrogen]) zur Verfügung. Diese Patientengruppe profitiert uneingeschränkt von der Wirksamkeit der HT, sodass davon auszugehen ist, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann. Aus diesem Grund wird diese Teilpopulation in der aktuellen Nutzenbewertung nicht fokussiert betrachtet.

Für Teilpopulation A sind der Wirkstoff Fezolinetant und nichtverschreibungspflichtige Phytopharmaka mit Cimicifugawurzelstock-Trockenextrakten zugelassen. Der im Dezember 2023 erstmals zugelassene Neurokinin-3 (NK3)-Rezeptor-Antagonist Fezolinetant stellt derzeit die einzige nicht-hormonelle Therapieoption dar, die von der Zulassungsbehörde geprüft wurde und klinische Evidenz zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, bietet, bei Frauen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und somit keine Kandidatinnen für eine HT darstellen. Fezolinetant wird nicht als Standardtherapie eingestuft, da die klinische Evidenz und die verfügbaren Daten zu seiner Wirksamkeit und Sicherheit noch begrenzt sind. Nicht-verschreibungspflichtige Phytotherapeutika mit Cimicifugawurzelstock-Trockenextrakten sind zur Besserung der durch die Wechseljahre bedingten psychischen und neurovegetativen Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen zugelassen, jedoch ist ihre Wirksamkeit umstritten und eine Behandlung ist nicht durch die gesetzliche Krankenversicherung erstattbar. Insgesamt steht aktuell keine Standardtherapie in diesem Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Für Teilpopulation B sind keine Arzneimittel zugelassen. Aus den aktuellen Leitlinien sowie den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) lassen sich zudem keine zulassungsüberschreitenden Therapieoptionen nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse in diesem Anwendungsgebiet als Standardtherapie ableiten.

Somit folgt die Bayer Vital GmbH der im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA benannten zVT für beide Teilpopulationen. Demnach ist für beide Anwendungsgebiete, Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, 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

(Teilpopulation A), und moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (Teilpopulation B), die zVT „Beobachtendes Abwarten“.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Teilpopulation A: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, hier insbesondere bei Frauen, die keine Kandidatinnen für eine HT sind

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elinzanetant erfolgt auf Basis einer Meta-Analyse der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 sowie NIRVANA, in denen Elinzanetant gegenüber Placebo zum Zeitpunkt 12 Wochen verglichen wurde. Zusätzlich wurden Daten aus der 52-wöchigen randomisierten Beobachtungsphase der OASIS-3-Studie herangezogen. Insgesamt wurden in den Studien 819 Patientinnen, die Elinzanetant (120 mg) erhielten, mit 814 Patientinnen in der Placebogruppe verglichen.

Im Folgenden wird die Bewertung des medizinischen Nutzens von Elinzanetant sowie des Zusatznutzens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ beschrieben.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse zu Woche 12 und den Ergebnissen der Studie OASIS-3 zu Woche 50/52

In Tabelle 1-7 (Ergebnisse der Meta-Analyse zu Woche 12) und in Tabelle 1-8 (Ergebnisse der Studie OASIS-3 zu Woche 50/52) werden alle patientenrelevanten Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß dargestellt.

Es zeigen sich unter Elinzanetant bezüglich der Morbiditätsendpunkte und Sicherheitsendpunkte folgende Ergebnisse:

- Elinzanetant reduziert sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad von VMS 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 solche die durch nächtliche VMS bedingt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sind, als auch allgemeine Schlafstörungen, die Schwere der Schlaflosigkeit und verbessert die Schlafqualität.

- Elinzanetant reduziert statistisch signifikant depressive Verstimmungen und steigert statistisch signifikant den empfundenen allgemeinen Gesundheitszustand.
- Elinzanetant führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit positiven Effekten insbesondere in den vasomotorischen, psychosozialen und physischen Domänen.
- Elinzanetant weist ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf; in den Studien traten keine signifikanten Hinweise auf vermehrte schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse zu Woche 12^a

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität/Symptomatik		
VMS-Häufigkeit		
Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS ^b	SWITCH-1: LS-Mean: -2,53 [-3,66; -1,39] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,89 [-1,30; -0,47] OASIS-1: LS-Mean: -2,96 [-4,05; -1,87] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,54 [-0,74; -0,34] OASIS-2: LS-Mean: -3,17 [-4,23; -2,12] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,59 [-0,79; -0,39] OASIS-3: LS-Mean: -1,70 [-2,08; -1,33] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,71 [-0,88; -0,55] NIRVANA: LS-Mean: -1,96 [-3,31; -0,60] p-Wert: 0,0050 Hedges' g: -0,56 [-0,95; -0,16]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	LS-Mean: -2,77 [-3,31; -2,23] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,48 [-0,58; -0,38]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Partielle Reduktion um $\geq 50\%$ der Häufigkeit moderater und schwerer VMS	RR: 1,47 [1,34; 1,62] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Partielle Reduktion um $\geq 80\%$ der Häufigkeit moderater und schwerer VMS	RR: 1,75 [1,51; 2,03] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Partielle Reduktion um $\geq 50\%$ der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	RR: 1,55 [1,40; 1,72] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Partielle Reduktion um $\geq 80\%$ der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	RR: 2,04 [1,68; 2,46] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12	HR: 1,57 [1,39; 1,77] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 80\%$ der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12	HR: 1,85 [1,60; 2,15] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12	HR: 1,56 [1,39; 1,75] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 80\%$ der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12	HR: 1,83 [1,60; 2,08] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12	HR: 1,85 [1,64; 2,09] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 80\%$ der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12	HR: 2,06 [1,77; 2,38] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12	HR: 2,08 [1,84; 2,36] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 80\%$ der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12	HR: 2,38 [2,00; 2,82] p-Wert: <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
VMS-Schweregrad		
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS	LS-Mean: -0,20 [-0,25; -0,16] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,40 [-0,50; -0,30]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS	LS-Mean: -0,20 [-0,24; -0,16] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,49 [-0,59; -0,39]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)	LS-Mean: -0,31 [-0,37; -0,26] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,63 [-0,74; -0,52]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
VMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD		
Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen ^b	SWITCH-1: LS-Mean: -0,52 [-0,83; -0,21] p-Wert: 0,0012 Hedges' g: -0,66 [-1,07; -0,26] OASIS-1: LS-Mean: -1,07 [-1,46; -0,69] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,56 [-0,76; -0,35] OASIS-2: LS-Mean: -0,87 [-1,16; -0,59] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,60 [-0,81; -0,40] OASIS-3: LS-Mean: -0,44 [-0,57; -0,31] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,54 [-0,70; -0,38]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen	LS-Mean: -0,12 [-0,14; -0,10] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,55 [-0,65; -0,44]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b		
Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores ^b	OASIS-1: LS-Mean: -6,49 [-7,48; -5,50] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -1,36 [-1,59; -1,13] OASIS-2: LS-Mean: -4,72 [-5,59; -3,85] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -1,10 [-1,32; -0,88] OASIS-3: LS-Mean: -3,93 [-4,64; -3,22] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,93 [-1,11; -0,75] NIRVANA: LS-Mean: -3,92 [-6,17; -1,67] p-Wert: 0,0008 Hedges' g: -0,67 [-1,07; -0,27]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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: -3,01 [-3,55; -2,47] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,66 [-0,79; -0,52]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Schlafqualität gemessen anhand des PSQI (SWITCH-1)		
Mittlere Veränderung des PSQI-Gesamtscores ^c	LS-Mean: -2,09 [-2,96; -1,22] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,97 [-1,39; -0,54]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II		
Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtscores	LS-Mean: -1,12 [-1,81; -0,44] p-Wert: 0,0013 Hedges' g: -0,21 [-0,35; -0,08]	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ-5D VAS		
Mittlere Veränderung des EQ-5D VAS	LS-Mean: 1,46 [0,37; 2,56] p-Wert: 0,0091 Hedges' g: 0,20 [0,05; 0,34]	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL		
Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores ^c	LS-Mean: -0,36 [-0,46; -0,26] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,40 [-0,51; -0,28]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL-I (SWITCH-1)		
Mittlere Veränderung des MENQOL-I-Gesamtscores ^c	LS-Mean: -0,81 [-1,14; -0,49] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,99 [-1,41; -0,57]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE		
Jegliche UE	RR: 1,15 [1,03; 1,27] p-Wert: 0,0092	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	RR: 0,90 [0,51; 1,60] p-Wert: 0,7237	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR: 1,11 [0,43; 2,86] p-Wert: 0,8273	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten	RR: 2,12 [1,38; 3,25] p-Wert: 0,0006	Beleg für einen geringeren Nutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE nach SOC und PT ^d		
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 2,67 [1,69; 4,22] p-Wert: <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt
PT Erschöpfung	RR: 4,46 [2,27; 8,79] p-Wert: <0,0001	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	RR: 2,02 [1,22; 3,33] p-Wert: 0,0059	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,39 [1,06; 1,83] p-Wert: 0,0172	
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	RR: 2,96 [1,08; 8,13] p-Wert: 0,0356	
PT Schmerzen Oberbauch	RR: 3,25 [1,06; 9,94] p-Wert: 0,0387	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	RR: 2,15 [1,59; 2,92] p-Wert: <0,0001	
PT Kopfschmerzen	RR: 1,61 [1,09; 2,38] p-Wert: 0,0170	
PT Schwindelgefühl	RR: 2,84 [1,27; 6,32] p-Wert: 0,0108	
PT Schläfrigkeit	RR: 6,87 [2,43; 19,39] p-Wert: 0,0003	
SOC Psychiatrische Erkrankungen	RR: 1,68 [1,08; 2,60] p-Wert: 0,0210	
PT Depressive Verstimmung	RR: 4,95 [1,07; 22,86] p-Wert: 0,0405	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	RR: 1,44 [1,02; 2,03] p-Wert: 0,0393	
PT Muskelspasmen	RR: 3,60 [1,01; 12,81] p-Wert: 0,0481	
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.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a: Die Ergebnisse der Tabelle basieren auf der Population der Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kommen. Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann und sie somit nicht Teil der Zielpopulation sind. b: Aufgrund der heterogenen Datenlage ist der Gesamtschätzer der Meta-Analyse nicht interpretierbar, daher werden die Einzelergebnisse der Studien betrachtet. c: 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 Modul 4 A in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 (PSQI) und Abschnitt 4.3.1.3.1.9 (MENQOL/MENQOL-I). d: Es werden ausschließlich statistisch signifikante SOC und PT dargestellt und bewertet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-3 (50/52 Wochen)^a

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität/Symptomatik		
VMS-Häufigkeit		
Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS	LS-Mean: -1,80 [-2,09; -1,50] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,96 [-1,12; -0,79]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	LS-Mean: -2,20 [-2,59; -1,81] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,89 [-1,06; -0,73]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS	RR: 1,33 [1,13; 1,57] p-Wert: 0,0005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS	RR: 1,49 [1,20; 1,84] p-Wert: 0,0003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	RR: 1,36 [1,14; 1,62] p-Wert: <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	RR: 1,66 [1,29; 2,13] p-Wert: <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50	HR: 1,44 [1,21; 1,71] p-Wert: <0,0001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50	HR: 1,56 [1,29; 1,88] p-Wert: <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50	HR: 1,35 [1,13; 1,60] p-Wert: 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50	HR: 1,61 [1,34; 1,94] p-Wert: <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50	HR: 1,69 [1,42; 2,01] p-Wert: <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50	HR: 1,76 [1,46; 2,12] p-Wert: <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50	HR: 1,90 [1,59; 2,27] p-Wert: <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50	HR: 1,99 [1,62; 2,45] p-Wert: <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
VMS-Schweregrad		
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS	LS-Mean: -0,25 [-0,32; -0,18] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,57 [-0,73; -0,41]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS	LS-Mean: -0,24 [-0,29; -0,18] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,69 [-0,85; -0,53]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)	LS-Mean: -0,36 [-0,43; -0,30] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,87 [-1,04; -0,71]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
VMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD		
Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen	LS-Mean: -0,46 [-0,57; -0,36] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,69 [-0,85; -0,53]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen	LS-Mean: -0,08 [-0,11; -0,06] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,64 [-0,80; -0,48]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b		
Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores	LS-Mean: -3,81 [-4,42; -3,20] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -1,05 [-1,23; -0,87]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL		
Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores ^b	LS-Mean: -0,30 [-0,43; -0,17] p-Wert: <0,0001 Hedges' g: -0,40 [-0,58; -0,22]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE		
Jegliche UE	RR: 1,14 [1,02; 1,28] p-Wert: 0,0207	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	RR: 1,15 [0,65; 2,06] p-Wert: 0,6281	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR: 2,17 [0,84; 5,65] p-Wert: 0,1109	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten	RR: 3,01 [1,64; 5,53] p-Wert: 0,0004	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
UE nach SOC und PT ^c		
PT Erschöpfung aus SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 2,34 [1,09; 5,03] p-Wert: 0,0293	Zusatznutzen nicht belegt
PT Diarrhö aus SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 4,01 [1,14; 14,08] p-Wert: 0,0301	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	RR: 1,87 [1,30; 2,70] p-Wert: 0,0008	
PT Schläfrigkeit	RR: 4,01 [1,36; 11,87] p-Wert: 0,0120	
SOC Gefäßerkrankungen	RR: 2,01 [1,02; 3,94] p-Wert: 0,0432	
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.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a: Die Ergebnisse der Tabelle basieren auf der Population der Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kommen. Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann und sie somit nicht Teil der Zielpopulation sind. b: Es wird nur der Gesamtscore dargestellt. Die Subscores zeigen alle Effekte in dieselbe Richtung, ohne dass ein Subscore besonders hervorsteicht. Die Ergebnisse der Subscores befinden sich in Modul 4 A in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 (MENQOL). c: 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 den Studien traten keine UE auf, die zum Tod führten.

Morbidität/Symptomatik

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

VMS-Häufigkeit

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

Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS** zu Woche 12 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Aufgrund der heterogenen Datenlage wird der Gesamtschätzer der Meta-Analyse nicht zur Interpretation herangezogen und stattdessen die Einzelergebnisse der Studien betrachtet (SWITCH-1: Least Square (LS)-Mean: -2,53 [-3,66; -1,39], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -0,89 [-1,30; -0,47]; OASIS-1: LS-Mean: -2,96 [-4,05; -1,87], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -0,54 [-0,74; -0,34]; OASIS-2: LS-Mean: -3,17 [-4,23; -2,12], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -0,59 [-0,79; -0,39]; OASIS-3: LS-Mean: -1,70 [-2,08; -1,33], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -0,71 [-0,88; -0,55]; NIRVANA: LS-Mean: -1,96 [-3,31; -0,60], p-Wert: 0,0050, Hedges' g: -0,56 [-0,95; -0,16]). Somit ergibt sich für den Endpunkt mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS** zu Woche 12 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -2,77 [-3,31; -2,23], Hedges' g: -0,48 [-0,58; -0,38], p-Wert: <0,0001). Somit ergibt sich für den Endpunkt mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS** zu Woche 50 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -1,80 [-2,09; -1,50], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,96 [-1,12; -0,79]). Somit ergibt sich für den Endpunkt VMS-Häufigkeit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung milder, moderater und schwerer VMS** zu Woche 50 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -2,20 [-2,59; -1,81], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,89 [-1,06; -0,73]). Somit ergibt sich für den Endpunkt VMS-Häufigkeit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der **partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ der Häufigkeit moderater und schwerer VMS** zu Woche 12 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (relatives Risiko (RR): 1,47 [1,34; 1,62], p-Wert: <0,0001 bzw. RR: 1,75 [1,51; 2,03], p-Wert: <0,0001). Es ergibt sich für beide Operationalisierungen der partiellen Reduktion der VMS-Häufigkeit moderater und schwerer VMS in der Meta-Analyse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ der Häufigkeit moderater und schwerer VMS** zu Woche 50 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (RR: 1,33 [1,13; 1,57], p-Wert: 0,0005 bzw. RR: 1,49 [1,20; 1,84], p-Wert: 0,0003). Es ergibt sich daraus für beide Operationalisierungen der partiellen Reduktion der VMS-Häufigkeit moderater und schwerer VMS in der Studie OASIS-3 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der **partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS** zu Woche 12 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (RR: 1,55 [1,40; 1,72], p-Wert: <0,0001 bzw. RR: 2,04 [1,68; 2,46], p-Wert: <0,0001). Es ergibt sich daraus für beide Operationalisierungen der partiellen Reduktion der VMS-Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS in der Meta-Analyse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS** zu Woche 50 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (RR: 1,36 [1,14; 1,62], p-Wert: $<0,0001$ bzw. RR: 1,66 [1,29; 2,13], p-Wert: $<0,0001$). Es ergibt sich daraus für beide Operationalisierungen der partiellen Reduktion der VMS-Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS in der Studie OASIS-3 **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Meta-Analyse wurden zudem die Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ der Häufigkeit milder oder moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 erhoben. Die Ergebnisse ergaben in den Endpunkten milder, moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer VMS einen statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Somit ergeben sich jeweils für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ der Häufigkeit moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ der Häufigkeit milder, moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50 jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Somit ergibt sich für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ der Häufigkeit milder, moderater bzw. schwerer VMS bis Woche 50 ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** bzw. ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 80\%$ der moderater VMS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. In Bezug auf die Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ der Häufigkeit moderater und schwerer bzw. milder, moderater und schwerer VMS ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Reduktion der Häufigkeit der VMS ließ sich somit über alle Operationalisierungen und sowohl in der Studie OASIS-3 nach 50 Wochen als auch in der meta-analytischen Auswertung zur Woche 12 bestätigen.

Zusammenfassend lässt sich daher ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt VMS-Häufigkeit ableiten.

VMS-Schweregrad

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

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS** zu Woche 12 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mean: -0,20 [-0,25; -0,16], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,40 [-0,50; -0,30]). Somit ergibt sich für den Endpunkt mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS** zu Woche 12 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,20 [-0,24; -0,16], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,49 [-0,59; -0,39]). Somit ergibt sich für den Endpunkt mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen **mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)** zu Woche 12 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,31 [-0,37; -0,26], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,63 [-0,74; -0,52]). Somit ergibt sich für den Endpunkt mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS** zu Woche 50 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,25 [-0,32; -0,18], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,57 [-0,73; -0,41]). Somit ergibt sich für den Endpunkt VMS-Schweregrad ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS** zu Woche 50 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,24 [-0,29; -0,18], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,69 [-0,85; -0,53]). Somit ergibt sich für den Endpunkt VMS-Schweregrad ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)** zu Woche 50 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,36 [-0,43; -0,30], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,87 [-1,04; -0,71]). Somit ergibt sich für den Endpunkt VMS-Schweregrad ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Die Reduktion des Schweregrads der VMS ließ sich somit sowohl in der Studie OASIS-3 nach 50/52 Wochen als auch in der meta-analytischen Auswertung zur Woche 12 bestätigen.

Zusammenfassend lässt sich daher ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt des VMS-Schweregrads ableiten.

VMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand des Hot Flush Daily Diary (HFDD)

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

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen** zu Woche 12 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Aufgrund der heterogenen Datenlage ist der Gesamtschätzer der Meta-Analyse nicht interpretierbar, daher werden die Einzelergebnisse der Studien betrachtet (SWITCH-1: LS-Mean: -0,52 [-0,83; -0,21], p-Wert: 0,0012, Hedges' g: -0,66 [-1,07; -0,26]; OASIS-1: LS-Mean: -1,07 [-1,46; -0,69], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -0,56 [-0,76; -0,35]; OASIS-2: LS-Mean: -0,87 [-1,16; -0,59], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -0,60 [-0,81; -0,40]; OASIS-3: LS-Mean: -0,44 [-0,57; -0,31], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -0,54 [-0,70; -0,38]). Somit ergibt sich für den Endpunkt mittlere Veränderung der nächtlichen Aufwachphasen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen** zu Woche 12 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,12 [-0,14; -0,10], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,55 [-0,65; -0,44]). Somit ergibt sich für den Endpunkt mittlere Veränderung an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung der nächtlichen Aufwachphasen** zu Woche 50 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,46 [-0,57; -0,36], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,69 [-0,85; -0,53]). Somit ergibt sich für den Endpunkt Schlafstörungen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen** zu Woche 50 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,08 [-0,11; -0,06], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,64 [-0,80; -0,48]). Somit ergibt sich für den Endpunkt Schlafstörungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Somit bestätigen die Ergebnisse zu Schlafstörungen gemessen anhand des VMS-Tagebuchs (Hot Flush Daily Diary, HFDD) aus der Studie OASIS-3 die Ergebnisse der Meta-Analyse.

Zusammenfassend lässt sich daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für den Endpunkt der nächtlichen Schlafstörungen durch VMS ableiten.

Allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b (PROMIS SD-SF-8b)

Elinzanetant verbessert statistisch signifikant und klinisch relevant die allgemeinen Schlafstörungen.

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der **mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores** einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Aufgrund der heterogenen Datenlage ist der Gesamtschätzer der Meta-Analyse nicht interpretierbar, daher werden die Einzelergebnisse der Studien betrachtet (OASIS-1: LS-Mean: -6,49 [-7,48; -5,50], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -1,36 [-1,59; -1,13]; OASIS-2: LS-Mean: -4,72 [-5,59; -3,85], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -1,10 [-1,32; -0,88]; OASIS-3: LS-Mean: -3,93 [-4,64; -3,22], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -0,93 [-1,11; -0,75]; NIRVANA: LS-Mean: -3,92 [-6,17; -1,67], p-Wert: 0,0008, Hedges' g: -0,67 [-1,07; -0,27]). Somit ergibt sich für den Endpunkt PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -3,81 [-4,42; -3,20], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -1,05 [-1,23; -0,87]). Somit ergibt sich für den Endpunkt Schlafstörungen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Auch hier bestätigen die Ergebnisse zu den Allgemeinen Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores aus der Studie OASIS-3 die Ergebnisse der Meta-Analyse.

Zusammenfassend lässt sich daher ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt der Allgemeinen Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b ableiten.

Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des Insomnia Severity Index (ISI)

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

ISI-Gesamtscore

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung des ISI-Gesamtscores einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -3,01 [-3,55; -2,47], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,66 [-0,79; -0,52]). Somit ergibt sich für den Endpunkt ISI-Gesamtscore ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Schlafqualität gemessen anhand des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (SWITCH-1)

Elinzanetant verbessert statistisch signifikant und klinisch relevant die Schlafqualität.

PSQI-Gesamtscore

In der Studie SWITCH-1 zeigten die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung des PSQI-Gesamtscores einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -2,09 [-2,96; -1,22], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,97 [-1,39; -0,54]). Somit ergibt sich für den Endpunkt PSQI-Gesamtscore ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Depressive Symptome gemessen anhand des Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Gesundheitszustand gemessen anhand des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level – visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Elinzanetant reduziert statistisch signifikant depressive Verstimmungen und steigert statistisch signifikant den empfundenen allgemeinen Gesundheitszustand.

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung des BDI-II-Gesamtscores und der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Ein **Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT ist für beide Endpunkte **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Elinzanetant führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MENQOL-Gesamtscore, MENQOL-I).

Menopause-specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)

MENQOL-Gesamtscore

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen des MENQOL-Gesamtscores einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,36 [-0,46; -0,26], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,40 [-0,51; -0,28]). Somit ergibt sich für den Endpunkt MENQOL-Gesamtscore ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung des MENQOL-Gesamtscores einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,30 [-0,43; -0,17], p-Wert: < 0,0001; Hedges' g: -0,40 [-0,58; -0,22]). Somit ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

MENQOL-I (SWITCH-1)

MENQOL-I-Gesamtscore

In der Studie SWITCH-1 zeigten die durchgeführten Auswertungen des MENQOL-I-Gesamtscores einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (LS-Mean: -0,81 [-1,14; -0,49], p-Wert: <0,0001; Hedges' g: -0,99 [-1,41; -0,57]).

Somit ergibt sich für den Endpunkt MENQOL-I-Gesamtscore ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Zusammenfassend lässt sich daher ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für die Lebensqualität ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

Elinzanetant zeichnet sich durch ein überzeugendes Sicherheitsprofil aus. In den Studien ergaben sich keine signifikanten Hinweise auf schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Gesamtrate UE

Jegliche UE

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen zur Gesamtrate jeglicher UE einen statistisch signifikanten Anstieg unter Elinzanetant (RR: 1,15 [1,03; 1,27], p-Wert: 0,0092). Somit ist für den Endpunkt jegliche UE ein **Zusatznutzen nicht belegt** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Gesamtrate jeglicher UE einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der zVT (RR: 1,14 [1,02; 1,28], p-Wert: 0,0207). Somit ist für den Endpunkt jegliche UE ein **Zusatznutzen nicht belegt** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Schwere UE

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen der schweren UE keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR: 0,90 [0,51; 1,60], p-Wert: 0,7237). Somit ist für den Endpunkt schwere UE ein **Zusatznutzen nicht belegt** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bei schweren UE (RR: 1,15 [0,65; 2,06], p-Wert: 0,6281). Somit ist für diesen Endpunkt ein **Zusatznutzen nicht belegt** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Schwerwiegende UE – SUE

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR: 1,11 [0,43; 2,86], p-Wert: 0,8273). Somit ist für den Endpunkt schwerwiegende UE ein **Zusatznutzen nicht belegt** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für SUE (RR: 2,17 [0,84; 5,65], p-Wert: 0,1109). Somit ist für diesen Endpunkt ein **Zusatznutzen nicht belegt** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

UE, die zum Therapieabbruch führten

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen signifikant häufiger Therapieabbrüche aufgrund von UE unter Elinzanetant (RR: 2,12 [1,38; 3,25], p-Wert: 0,0006).

Somit ergibt sich für den Endpunkt therapiebedingte Therapieabbrüche ein **Beleg für einen geringeren Nutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen signifikant häufiger Therapieabbrüche aufgrund von UE unter Elinzanetant (RR: 3,01 [1,64; 5,53], p-Wert=0,0004). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** durch Elinzanetant gegenüber der zVT.

Die Ereigniszeit-Analysen bestätigen allerdings jeweils, dass die Abbrüche hauptsächlich zu Beginn der Studien in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftraten und bis zu 12 Wochen bzw. zu Woche 52 kaum weitere Ereignisse verzeichnet wurden. Es zeigten sich keine erkennbaren Muster von häufigen Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT), die zum Abbruch führten.

Fazit Gesamtrate UE

In der Betrachtung der Gesamtraten UE ergibt sich für jegliche UE, schwere UE, schwerwiegende UE keine relevanten Unterschiede zwischen Elinzanetant und der zVT. Die Ergebnisse der Studie OASIS-3 bestätigen dabei die Ergebnisse der Meta-Analyse. Die Rate der UE, die zum Therapieabbruch führten, ist bei Patientinnen unter Elinzanetant signifikant erhöht. Ereigniszeit-Analysen zeigen, dass UE, die zu Studienabbrüchen führten, nicht schwer waren und vor allem zu Beginn der Studien auftraten. Ein Muster bestimmter UE (nach SOC und PT), die zum Abbruch führten, war dabei nicht erkennbar (Tabelle 1-7, Tabelle 1-8 und Abschnitt unten).

Zusammenfassend lässt sich daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** ableiten.

UE nach SOC und PT

Im Folgenden werden jegliche häufige UE nach SOC und PT aufgeführt.

Sowohl in den Auswertungen der Meta-Analyse als auch der Studie OASIS-3 traten keine schweren und keine schwerwiegenden UE nach SOC und PT auf.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen einen signifikanten Anstieg von Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort unter Elinzanetant (RR: 2,67 [1,69; 4,22], p-Wert: <0,0001) vorwiegend bedingt durch UE verzeichnet unter dem PT Erschöpfung. Die Zusatznutzenbewertung wird dort berücksichtigt.

PT Erschöpfung

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen einen signifikanten Anstieg von Erschöpfung unter Elinzanetant (RR: 4,46 [2,27; 8,79], p-Wert: <0,0001).

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen zu Erschöpfung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der zVT (RR: 2,34 [1,09; 5,03], p-Wert: 0,0293).

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. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt insgesamt **kein Beleg für einen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen zu Woche 12 einen signifikanten Anstieg von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes unter Elinzanetant (RR: 2,02 [1,22; 3,33], p-Wert: 0,0059).

Dieses Ergebnis konnte nicht durch signifikante Unterschiede bei einzelnen PT der SOC gestützt werden und Erkrankungen der Haut und Unterhautgewebes wurden ebenfalls nicht unter den Gründen für einen Therapieabbruch genannt. Bei der Auswertung der Studie OASIS-3 zu Woche 52 wurden keine signifikanten Unterschiede zu dieser SOC mehr festgestellt. Somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Schmerzen Oberbauch, PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, PT Diarrhö

In der Meta-Analyse zeigten die durchgeführten Auswertungen einen signifikanten Anstieg von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts unter Elinzanetant (RR: 1,39 [1,06; 1,83], p-Wert: 0,0172) vorwiegend bedingt durch die PT Schmerzen Oberbauch und Gastroösophageale Refluxerkrankung. Für die **PT Schmerzen Oberbauch und Gastroösophageale Refluxerkrankung** zeigte sich jeweils ein signifikanter Anstieg unter Elinzanetant (RR: 3,25 [1,06; 9,94], p-Wert: 0,0387; RR: 2,96 [1,08; 8,13], p-Wert: 0,0356). Diese Signale wurden als nicht schwer eingestuft und in der OASIS-3-Studie nicht verzeichnet. Somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen zum **PT Diarrhö** als Teil der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der zVT (RR: 4,01 [1,14; 14,08], p-Wert: 0,0301). Diarrhö, insbesondere in nicht-schwerer Ausprägung wie sie hier verzeichnet wurde, ist in der Regel rasch vorübergehend und gut behandelbar. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt **kein Beleg für einen Zusatznutzen** durch Elinzanetant gegenüber der zVT.

SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit

Für die SOC Erkrankungen des Nervensystems war im Rahmen der Meta-Analyse ein signifikanter Anstieg unter Elinzanetant feststellbar (RR: 2,15 [1,59; 2,92], p-Wert: <0,0001). Diese spiegelten sich in den **PT Kopfschmerzen** (RR: 1,61 [1,09; 2,38], p-Wert: 0,0170), **PT Schwindelgefühl** (RR: 2,84 [1,27; 6,32], p-Wert: 0,0108) und **PT Schläfrigkeit** (RR: 6,87 [2,43; 19,39], p-Wert: 0,0003) wider.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen zur SOC Erkrankungen des Nervensystems einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der zVT (RR: 1,87 [1,30; 2,70], p-Wert=0,0008). Zudem zeigte sich ausschließlich beim PT

Schläfrigkeit ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der zVT (RR: 4,01 [1,36; 11,87], p-Wert=0,0120). Zwar trat Schläfrigkeit im Rahmen der Behandlung auf, sie war jedoch nie als schwer eingestuft, hatte keinen Einfluss auf die Therapietreue der Patientinnen und führte nicht vermehrt zu Studienabbrüchen. Das PT Schläfrigkeit trat hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auf. Insgesamt erwies sich der Effekt als gut handhabbar. Unterstützend zeigt eine für die U.S. Food and Drug Administration (FDA) durchgeführte Studie, veröffentlicht durch Francke et al., dass die beobachtete Tagesmüdigkeit keine relevanten Einschränkungen im Alltag mit sich bringt. Die Ergebnisse zu den PT Kopfschmerz und Schwindelgefühl aus der Meta-Analyse konnten in der Studie OASIS-3 nicht bestätigt werden. Es ergibt sich für diesen Endpunkt **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** durch Elinzanetant gegenüber der zVT.

SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Depressive Verstimmung

In der Meta-Analyse zeigte sich ein leichter, signifikanter Anstieg in der SOC Psychiatrische Erkrankungen unter Elinzanetant (RR: 1,68 [1,08; 2,60], p-Wert: 0,0210), insbesondere für den PT Depressive Verstimmungen (RR: 4,95 [1,07; 22,86], p-Wert: 0,0405). Auch hier wurden die beobachteten Effekte durchweg als nicht schwer eingestuft und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Sie konnten in der Studie OASIS-3 auch nicht bestätigt werden. In der meta-analytischen Auswertung zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter, leichter Vorteil der Behandlung mit Elinzanetant im Endpunkt BDI-II gegenüber Placebo (siehe Modul 4 A, Tabelle 4-122). Somit ist für die SOC Psychiatrische Erkrankungen, sowie für den PT Depressive Verstimmung ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Muskelspasmen

In der Meta-Analyse zeigte sich ein signifikanter Anstieg in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen unter Elinzanetant (RR: 1,44 [1,02; 2,03], p-Wert: 0,0393), insbesondere im PT Muskelspasmen (RR: 3,60 [1,01; 12,81], p-Wert: 0,0481). Dieser Befund konnte in der Studie OASIS-3 nicht bestätigt werden. Die beobachteten Muskelspasmen wurden durchweg als nicht schwer eingestuft und nicht als Abbruchgrund registriert. Somit ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

SOC Gefäßerkrankungen

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen zu dem SOC Gefäßerkrankungen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der zVT (RR: 2,01 [1,02; 3,94], p-Wert=0,0432). Zu den am häufigsten berichteten PT aus dieser SOC gehörten Hitzewallungen, Hypertension und Hypotonie. Weder fielen sie jedoch unter die Häufigkeitsregel des G-BA, noch wurden grundsätzlich statistisch signifikant erhöhte Nennungen von PT mit dieser SOC in Verbindung gebracht. Außerdem wurden keine schweren oder schwerwiegenden UE in dieser SOC registriert und der Effekt konnte auch in der Studie OASIS-3 nicht bestätigt werden. Studienabbrüche wurden mit dieser SOC ebenfalls nicht in Verbindung gebracht. Somit ist für diesen Endpunkt **ein Zusatznutzen nicht belegt** für Elinzanetant gegenüber der zVT.

Subgruppen

In der Gesamtschau aller untersuchten Subgruppen konnte 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.

Teilpopulation B: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die durch eine adjuvante endokrine Therapie im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden

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.

Im Folgenden wird die Bewertung des medizinischen Nutzens von Elinzanetant sowie des Zusatznutzens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ beschrieben.

In Tabelle 1-9 werden alle patientenrelevanten Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, sowie deren Wahrscheinlichkeit und Ausmaß dargestellt.

- Elinzanetant reduziert sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad von induzierten VMS (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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 80\%$ 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 80\%$ 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 80\%$ 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 80\%$ 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 80\%$ 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 $\geq 50\%$ 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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.		
a: Es wird nur der Gesamtscore dargestellt. Die Subscores zeigen alle Effekte in dieselbe Richtung, ohne dass ein Subscore besonders hervorsteicht. Die Ergebnisse der Subscores befinden sich in Modul 4 B 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 traten keine UE auf, die zum Tod führten.

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 Gesundheitszustands:

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: -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 $\geq 50\%$ oder $\geq 80\%$ 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 $\geq 50\%$ Reduktion der moderaten und schweren iVMS: 2,05 [1,62; 2,58]; p-Wert: <0,0001 bzw. für die $\geq 50\%$ Reduktion der milden, moderaten und schweren iVMS: 2,18 [1,67; 2,85]; p-Wert: <0,0001 und RR [95%-KI] für die $\geq 80\%$ Reduktion der moderaten und schweren iVMS: 3,38 [2,25; 5,06]; p-Wert: <0,0001 bzw. für die $\geq 80\%$ 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 $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ 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 (Hazard Ratio [HR] [95%-KI] für $\geq 50\%$ der moderaten iVMS: 2,10 [1,63; 2,70]; p-Wert: <0,0001, $\geq 50\%$ der schweren VMS: 1,87 [1,50; 2,34]; p-Wert: <0,0001, $\geq 50\%$ der

moderaten und schweren iVMS: 2,82 [2,19; 3,63]; p-Wert: <0,0001 und für die $\geq 50\%$ der milden, moderaten und schweren iVMS: 2,85 [2,17; 3,74]; p-Wert: <0,0001 bzw. HR [95%-KI] für die $\geq 80\%$ der moderaten iVMS: 2,02 [1,48; 2,76]; p-Wert: <0,0001, $\geq 80\%$ der schweren iVMS: 2,44 [1,87; 3,18]; p-Wert: <0,0001, $\geq 80\%$ der moderaten und schweren iVMS: 3,10 [2,19; 4,39]; p-Wert: <0,0001 und für die $\geq 80\%$ 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 $\geq 80\%$ der Häufigkeit moderater iVMS bis Woche 12 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 80\%$ 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: -0,49 [-0,68; -0,29]), für den Endpunkt iVMS-Schweregrad milde, moderate und schwere iVMS (Hedges' g: -0,65 [-0,85; -0,46]) und für den Endpunkt iVMS-Schweregrad moderate und schwere iVMS (inkl. milde iVMS nach Baseline) (Hedges' g: -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: -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: -1,23 [-1,44; -1,02]). Somit ergibt sich für die Endpunkte Schlafstörungen anhand des PROMIS SD-SF-8b-Gesamtscores anhand 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: -0,83 [-1,03; -0,63]). Somit ergibt sich für den Endpunkt Schlafstörungen anhand des ISI ein **Hinweis auf einen beträchtlichen 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 relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g des MENQOL-Gesamtscores: -0,89 [-1,09; -0,68]; Hedges' g der vasomotorischen Domäne: -0,99 [-1,19; -0,78]; Hedges' g der physischen Domäne: -0,57 [-0,77; -0,37] und Hedges' g 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.

Short Form-36 (SF-36) Akut

In der Studie OASIS-4 zeigten die durchgeführten Auswertungen der Veränderung des 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 signifikanten 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 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), die zum Abbruch führten. (siehe Modul 4 B, 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 Modul 4 B). Unerwünschte Ereignisse mit PT Schläfrigkeit traten überwiegend zu Studienbeginn bis Woche 4 auf. Für den Endpunkt ergibt sich somit 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.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind ^c	Ja
B	Teilpopulation B: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die durch eine adjuvante endokrine Therapie im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann und sie somit nicht Teil der Zielpopulation sind.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Teilpopulation A: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, hier insbesondere bei Frauen, die keine Kandidatinnen für eine HT sind

VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, stellen ein stark belastendes und behandlungsbedürftiges Symptom dar und sind mit zahlreichen Folgebelastungen wie Schlafstörungen und einer deutlich verminderten Lebensqualität verbunden. Elinzanetant ist ein neuartiger, nicht-hormoneller, dual wirkender und selektiver NK-Rezeptorantagonist mit antagonistischen Aktivitäten an NK1- und NK3-Rezeptoren. Sein medizinischer Nutzen sowie ein nachgewiesener Zusatznutzen gegenüber der geforderten zVT „Beobachtendes Abwarten“ wurden in den Studien SWITCH-1, NIRVANA sowie OASIS-1 bis OASIS-3 belegt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien als niedrig bewertet. Die Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant gegenüber der vom G-BA benannten zVT basiert auf den Ergebnissen der meta-analytischen Zusammenfassung von mehreren qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), auf deren Basis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aussagen zum Zusatznutzen von Elinzanetant im Vergleich zur zVT mit der Aussagesicherheit eines Belegs abgeleitet werden können.

Insgesamt werden die Ergebnisse der meta-analytischen Auswertung aller Studien zum Zeitpunkt von 12 Wochen durch die Resultate, die in der Phase-III-Studie OASIS-3 nach 50 bzw. 52 Wochen beobachtet wurden, klar bestätigt. Während die Ergebnisse der Studie OASIS-3 die Ergebnissicherheit eines Hinweises erreichen, wird durch die Meta-Analyse die höchste Ergebnissicherheit eines Beleges erreicht.

Morbidität/Symptomatik

Sowohl in der Meta-Analyse als auch in der Studie OASIS-3 wurde eine starke Wirksamkeit in Bezug auf die Verminderung der VMS nachgewiesen. In der statistischen Analyse resultierte eine **erhebliche Ausprägung des Zusatznutzens** zur VMS-Häufigkeit als auch zum Schweregrad.

Außerdem konnte für Elinzanetant erstmals eine multidimensionale Verbesserung des Schlafs über die Meta-Analyse als auch die OASIS-3 Daten belegt werden: Elinzanetant verbessert statistisch signifikant und klinisch relevant die durch nächtliche VMS verursachten Schlafstörungen (HFDD), sodass hierfür ein **Beleg/Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt. Elinzanetant verbessert außerdem statistisch signifikant und klinisch relevant allgemeine Schlafstörungen (PROMIS SD-SF-8b), was einen **Beleg/Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** darstellt. Elinzanetant reduziert darüber hinaus statistisch signifikant und klinisch relevant den Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI), was ebenfalls als **Beleg/Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** bewertet wird. Aber auch die Gesamt-Schlafqualität (PSQI) verbessert sich unter Elinzanetant statistisch signifikant und klinisch relevant, womit auch hierfür ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vorliegt.

Lebensqualität

Die Verbesserung der Symptomatik geht dabei mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität einher. Sowohl in der Meta-Analyse als auch in der Studie OASIS-3 wurde im Gesamtscore des MENQOL ein **Beleg bzw. Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** nachgewiesen. Wurde zusätzlich die Studie SWITCH-1 betrachtet, verbesserte sich die Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant in seiner Auswirkung auf die Lebensqualität im MENQOL-I-Gesamtscore weiter.

In den Analysen wurden keine Unterschiede zwischen den untersuchten Subgruppen festgestellt, d. h. Patientinnen aller Subgruppen profitierten gleichermaßen von Elinzanetant.

Sicherheit und Verträglichkeit

Gesamtraten UE

Betrachtet man die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und schwerwiegender UE lassen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Elinzanetant und Placebo beobachten; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegbar. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Elinzanetant signifikant häufiger auf und werden sowohl in der Meta-Analyse als auch in der Studie OASIS-3 beobachtet und könnten somit auf einen geringeren Nutzen hinweisen.

Spezifische Gründe, die zum Therapieabbruch führten, insbesondere schwere oder schwerwiegende UE, konnten nicht identifiziert werden. Therapieabbrüche traten in der Regel zu Beginn der Behandlungsphase auf.

UE nach SOC und PT

Einige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT wurden festgestellt, jedoch als nicht schwer eingestuft und gelten daher als gut behandelbar.

Hinweise auf fazitrelevante Effektmodifikatoren in den untersuchten Subgruppen wurden nicht identifiziert. Der abgeleitete Zusatznutzen gilt für die gesamte Zielpopulation.

Teilpopulation B: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die durch eine adjuvante endokrine Therapie im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden

iVMS, die infolge einer AET auftreten, stellen für ein bereits durch die vorausgegangene Krebsdiagnose stark belastetes Patientenkollektiv ein erhebliches und behandlungsbedürftiges Symptom dar und sind zudem häufig mit Folgebelastungen wie Schlafstörungen und einer deutlich verminderten Lebensqualität verknüpft, die wiederum die Adhärenz zur onkologischen Rezidivprophylaxe beeinträchtigen können.

Elinzanetant ist ein neuartiger, nicht-hormoneller, dual wirkender und selektiver NK-Rezeptorantagonist mit antagonistischen Aktivitäten an NK1- und NK3-Rezeptoren; sein medizinischer Nutzen sowie ein nachgewiesener Zusatznutzen gegenüber der geforderten zVT „Beobachtendes Abwarten“ wurden in der OASIS-4-Studie belegt, sodass damit erstmals eine Therapiealternative für dieses besonders vulnerable Patientenkollektiv zur Verfügung steht.

Morbidität/Symptomatik

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 Schlags. 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens für Teilpopulation A & B

Vasomotorische Symptome (VMS/iVMS), die entweder mit der Menopause assoziiert sind oder infolge einer AET auftreten, stellen ein stark belastendes und behandlungsbedürftiges Symptom dar und gehen häufig mit Folgesymptomen wie Schlafstörungen sowie einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität einher.

Elinzanetant ist ein neuartiger, nicht-hormoneller, dual wirkender und selektiver NK-Rezeptorantagonist mit antagonistischen Aktivitäten an NK1- und NK3-Rezeptoren. Sein medizinischer Nutzen sowie ein nachgewiesener Zusatznutzen gegenüber der geforderten zVT „Beobachtendes Abwarten“ wurden in den Studien SWITCH-1, NIRVANA sowie OASIS-1

bis OASIS-3 (Teilpopulation A) und OASIS-4 (Teilpopulation B) dokumentiert. Damit ist Elinzanetant die erste Substanz ihrer Klasse, die für ein breites Patientenkollektiv mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf erfolgreich untersucht wurde.

Im Bereich Morbidität und Symptomatik zeigt Elinzanetant eine konsistente und klinisch relevante Reduktion sowohl der VMS/iVMS-Häufigkeit (**Teilpopulation A/B: Beleg/Hinweise für einen erheblichen Zusatznutzen**) als auch ihres Schweregrads (**Teilpopulation A/B: Beleg/Hinweise für einen erheblichen/beträchtlichen Zusatznutzen**) und ermöglicht es somit Patientinnen wieder weitgehend uneingeschränkt am Alltag teilzunehmen, ihre Aktivitäten seltener unterbrechen zu müssen und deutlich weniger durch starkes Schwitzen beeinträchtigt zu sein.

Aber auch Schlafstörungen – einschließlich solcher nach AET –, die multifaktoriell (hormonell, vasomotorisch, psychisch, circadian sowie sozial/verhaltensbedingt) bedingt sind, verbessern sich unter Elinzanetant erheblich. Elinzanetant ist bislang die einzige Therapiealternative mit dualem Wirkmechanismus und erzielt erstmals eine belegte, multidimensionale Verbesserung des Schlags: Indirekt führt die statistisch signifikante und beträchtliche Reduktion nächtlicher VMS/iVMS zur Linderung v. a. der nächtlichen Schlafstörungen (**Teilpopulation A/B: Beleg/Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**); zugleich erreicht Elinzanetant direkt erhebliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der allgemeinen Schlafstörungen (**Teilpopulation A/B: Beleg/Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**), reduziert den Schweregrad der Schlaflosigkeit (**Teilpopulation A/B: Beleg/Hinweis auf einen erheblichen/beträchtlichen Zusatznutzen**) deutlich und verbessert insgesamt die Schlafqualität in einem erheblichen Ausmaß (**Teilpopulation A: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**).

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. Insbesondere bei dem stark belasteten Kollektiv mit iVMS zeigen Studiendaten eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität (**Teilpopulation B: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**). Gerade bei Brustkrebs-Patientinnen mit moderaten bis schweren iVMS ist dies ein zentrales Therapieziel, da die Symptome die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen und die Adhärenz zur onkologischen Rezidivprophylaxe gefährden können. Aber auch Frauen mit Menopause-assoziierten VMS profitieren von einer verbesserten Lebensqualität unter der Therapie mit Elinzanetant (Teilpopulation A); hier liegt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** vor.

Gleichzeitig zeichnet sich Elinzanetant durch ein überzeugendes Sicherheitsprofil gleichermaßen für beide Teilpopulationen aus. Die beobachteten häufigen UE waren ausschließlich als nicht schwer und damit gut behandelbar einzustufen. Studienabbrüche traten, wenn überhaupt, frühzeitig auf, ohne dass ein oder mehrere spezifische Gründe erkennbar wurden. Zwischen den untersuchten Teilpopulationen zeigten sich keine relevanten Differenzen, weshalb die Befunde als auf beide Gruppen übertragbar angesehen werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau überwiegt der nachgewiesene klinische Nutzen von Elinzanetant deutlich die potenziellen Risiken für Patientinnen mit VMS, die mit der Menopause assoziiert sind und hier insbesondere für Frauen, die für eine HT nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und somit keine Kandidatinnen für eine HT darstellen, sodass insgesamt **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für Teilpopulation A festzustellen ist.

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.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die sehr gute klinische Wirksamkeit und das überzeugende Sicherheitsprofil von Elinzanetant wurden in einem Studienprogramm aus mehreren randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-II- (SWITCH-1, NIRVANA: VMS) und Phase-III-Studien (OASIS-1 bis OASIS-3: VMS und OASIS-4: iVMS) belegt. Damit ist Elinzanetant die erste Substanz ihrer Klasse, die sowohl bei menopausalen Patientinnen als auch bei erwachsenen Brustkrebs-Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, untersucht wurde. Insbesondere für die Gruppe der Brustkrebs-Patientinnen stellen die iVMS zusätzlich zu ihrer vorausgegangenen Tumorerkrankung eine besondere Belastung dar.

Teilpopulation A: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, hier insbesondere bei Frauen, die keine Kandidatinnen für eine HT sind

HT-Kandidatinnen

Die HT gilt als wirksame Behandlung für VMS und ist eine etablierte Intervention. Somit ist die HT der empfohlene Therapiestandard gemäß der Leitlinie für Peri- und Postmenopause der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und internationalen Leitlinien für Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine HT in Frage kommen und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Therapie entschieden haben. Diese Patientengruppe profitiert uneingeschränkt von der Wirksamkeit der HT, sodass davon auszugehen ist, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann.

Die Leitlinien betonen, dass eine HT (eine Kombination aus Östrogen und Gestagen für Frauen mit intaktem Uterus oder Östrogen allein für Frauen ohne Uterus) nur bei klarer Indikation und nach informierter Zustimmung der Patientin eingesetzt werden sollte, da potenzielle Nebenwirkungen und individuelle Risikofaktoren unbedingt zu berücksichtigen sind. Eine HT ist daher nicht für jede Frau die optimale Wahl. Laut aktuellen Studien kommen bis zu 80% der Frauen mit klimakterischen Beschwerden für eine HT nicht in Frage, entscheiden sich gegen eine Therapie oder brachen diese bereits innerhalb weniger Monate bis zwei Jahren wieder ab. Lediglich 12% der Frauen setzen die HT über einen Zeitraum von sechs Monaten fort, nach

zwei Jahren lediglich 3%. Die Entscheidung für oder gegen eine HT sollte stets individuell und auf Grundlage einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Kandidatinnen, die für eine HT nicht geeignet sind oder sich nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung dagegen entscheiden

Es gibt verschiedene Gründe, warum eine HT für eine Frau nicht in Frage kommt.

Eine HT ist kontraindiziert bzw. sollte nicht verschrieben werden bei bestehenden oder früheren hormonsensitiven Krebserkrankungen wie Brustkrebs, venösen oder arteriellen Thromboembolien wie beispielsweise Lungenembolien oder akuten Herz-Kreislauf-Ereignissen, Thrombophilie-bedingte Störungen oder anderen Kontraindikationen. Ob eine Patientin für eine HT geeignet ist, entscheidet der Arzt auf Grundlage der körperlichen Untersuchung, der Anamnese und des Beratungsgesprächs. In solchen Situationen könnte eine Behandlung mit Hormonen gesundheitliche Risiken mit sich bringen, die die potenziellen Vorteile überwiegen.

Des Weiteren gibt es Frauen, die nach einer ärztlichen Beratung eine HT begonnen und diese abgebrochen haben – etwa aufgrund unzureichender Wirksamkeit der HT, unerwünschter Ereignisse, Unverträglichkeiten, eines veränderten Risikoprofils (z. B. durch lange Einnahmedauer oder zunehmendem Alter) oder weil sie sich für alternative Therapien entschieden haben.

Einige Frauen entscheiden sich nach ärztlicher Beratung bewusst gegen eine HT, basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung. Andere tolerieren zunächst ihre Wechseljahresbeschwerden und suchen erst bei zunehmender Belastung medizinische Hilfe.

Folgerichtig empfehlen zahlreiche neuere Leitlinien und Experten der Fachgesellschaften die Patientenpräferenzen und die daraus folgende Therapieakzeptanz unbedingt in die gemeinsame Entscheidungsfindung zur Behandlung klimakterischer Beschwerden miteinzubeziehen. Inwieweit persönliche oder familiäre Risikofaktoren die Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit HT beeinflussen sollten, ist derzeit noch umstritten.

Die Zielpopulation von Elinzanetant für die Teilpopulation A umfasst Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, 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.

Teilpopulation B: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die durch eine adjuvante endokrine Therapie im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden

Brustkrebs-Patientinnen erleben unter einer Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern infolge der abrupten hormonellen Veränderungen oft bereits kurz nach Therapiebeginn durch die Behandlung bedingte iVMS.

Die Zielpopulation von Elinzanetant umfasst Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, für die aktuell keine Therapieoption zur Verfügung steht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Teilpopulation A: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause bei Frauen assoziiert sind, die keine Kandidatinnen für eine HT sind

Bis zu 80% aller Frauen erfahren während des Klimakteriums VMS und nächtliche Schweißausbrüche, die mehrheitlich als moderat bis schwer einschränkend und belastend empfunden werden. Die abrupt auftretenden Hitzewallungen verursachen erhebliches Unbehagen und können ggf. einen Abbruch der jeweiligen Aktivitäten bedingen. Umfangreiche Studien belegen einen deutlichen Zusammenhang zwischen VMS, Schlafstörungen und schlechter Schlafqualität, kognitiven Einschränkungen sowie verringerter Konzentration, Arbeitsproduktivität und reduzierter Lebensqualität. Besonders stark ausgeprägte VMS gehen häufig mit Beeinträchtigungen des Alltags, verringerter Konzentration und Produktivität einher und können durch den gestörten Schlaf zu Müdigkeit und Reizbarkeit führen. Die dauerhafte Beeinträchtigung des Schlafverhaltens und der Schlafqualität kann zudem zu anhaltender Schläfrigkeit (Somnolenz) und einem allgemeinen Unwohlsein führen. Die häufig sehr starken Beschwerden der Frauen während des Klimakteriums sind insgesamt mit einer deutlichen Einschränkung des privaten und beruflichen Alltags sowie der Lebensqualität verbunden.

Obwohl für Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT in Betracht kommen und sich nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, auch nicht-hormonelle Therapieoptionen wie Elinzanetant grundsätzlich in Frage kommen, stehen viele HT-Optionen und Kombinationen zur Verfügung, sodass davon auszugehen ist, dass der therapeutische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann. Für Patientinnen mit moderaten und schweren VMS, die für eine HT nicht in Frage kommen oder die sich nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine HT entschieden haben, sind die Behandlungsmöglichkeiten allerdings stark limitiert.

Für die betreffende Teilpopulation A sind der Wirkstoff Fezolinetant sowie nicht-verschreibungspflichtige pflanzliche Arzneimittel mit Trockenextrakten aus Cimicifugawurzelstock zugelassen. Der im Dezember 2023 erstmals in der Europäischen Union (EU) zugelassene NK3-Rezeptor-Antagonist Fezolinetant ist aktuell die einzige nicht-hormonelle Therapieoption, die von der europäischen Zulassungsbehörde geprüft wurde und klinische Evidenz zur Behandlung von Frauen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS bietet.

Laut der aktuellen deutschen S3-Leitlinie sollten andere Therapieoptionen wie beispielsweise selektive Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI/SSNRI), Clonidin und Gabapentin nicht routinemäßig als erste Wahl angeboten werden. Verschiedene Studien zur Wirksamkeit der Behandlungen zeigten inkonsistente Wirksamkeit und sind überdies mit relevanten Nebenwirkungen verbunden. SSRI und SSNRI, Clonidin und Gabapentin sind in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Deutschland nicht zur Behandlung von Menopause-assoziierten VMS zugelassen und fallen daher unter den „Off-Label-Use“.

Auch andere phytotherapeutische und medikamentöse Ansätze sowie interventionelle Verfahren weisen unzureichende Evidenz auf, weshalb ihre routinemäßige Anwendung außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen wird. Andere teilweise alternative Therapieoptionen wie Akupunktur, kognitive Verhaltenstherapie (Cognitive Behavioural Therapy, CBT), Isoflavone oder Johanniskraut zeigen teils positive Effekte und es besteht kein Therapieausschluss, jedoch fehlen auch hier klare Therapieempfehlungen. Eine Erbringung und Erstattung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ist jedoch nur bedingt möglich.

Zusammenfassend steht damit derzeit keine Standardtherapie im Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Deshalb ist insbesondere für Patientinnen mit Kontraindikationen oder einer individuell negativen Nutzen-Risikobilanz gegenüber Hormonen, von erheblichen gesundheitlichen Belastungen durch unbehandelte oder nicht effektiv behandelte VMS auszugehen. Eine gezielte therapeutische Intervention zur Linderung der VMS kann damit nicht nur zur Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Frauen beitragen, sondern auch die berufliche Leistungsfähigkeit erhalten und familiäre Belastungssituationen entschärfen. Obwohl verschiedene symptomatische Therapieansätze in Erwägung gezogen werden können, liegt nur für zwei Optionen eine Zulassung für die genannte Indikation vor. Beide stellen jedoch bedingt durch die aktuell begrenzte Verfügbarkeit von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten keine Standardtherapie in Deutschland dar.

Insgesamt besteht ein dringender therapeutischer Bedarf an wirksamen nicht-hormonellen und sicheren Arzneimitteln zur Behandlung von VMS, um die Symptomlast zu verringern und die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen zu verbessern.

Teilpopulation B: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die durch eine adjuvante endokrine Therapie im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden

Frauen mit Brustkrebs entwickeln unter endokriner Therapie häufig unmittelbar nach Beginn der Behandlung aufgrund der hormonellen Veränderungen abrupt einsetzende, ausgeprägt belastende iVMS, die die Lebensqualität zusätzlich zur onkologischen Belastung erheblich beeinträchtigen. Auch in der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) werden Hitzewallungen und andere vegetative Regulationsstörungen als ein relevantes Problem in der klinischen Versorgung beschrieben. Besonders junge Patientinnen nach ovarieller Funktionsunterdrückung im Rahmen einer endokrinen Therapie sind stark betroffen. Die mit den iVMS einhergehenden Hitzewallungen, Schlafstörungen, Müdigkeit und allgemeines Unwohlsein, sowie psychische Belastungen wie Angstzustände und Depressionen können die soziale und berufliche Teilnahme deutlich einschränken. Zudem können anhaltende Schlafstörungen das Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen erhöhen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In sämtlichen Studien zur AET stellen iVMS – unabhängig von der jeweils verabreichten Behandlung – die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen dar, ihre Prävalenz liegt zwischen 79% und 95%. Sie gelten als zentraler Faktor für die eingeschränkte Therapieadhärenz, insbesondere bei jüngeren Patientinnen, die signifikant höhere Abbruchraten aufweisen. Trotz des hohen Leidensdrucks stehen keine standardisierten oder wirksam belegten Optionen zur Linderung therapiebedingter iVMS zur Verfügung.

Angesichts des erheblichen Einflusses der iVMS auf Lebensqualität, psychische Stabilität und die Fortführung der onkologischen Behandlung ist eine frühzeitige symptomorientierte Intervention essenziell. Eine wirksame Behandlung könnte nicht nur die Belastung der Patientinnen reduzieren, sondern auch die Adhärenz zur endokrinen Therapie und damit potenziell den onkologischen Behandlungserfolg unterstützen.

Frauen mit hormonempfindlichem Brustkrebs wird eine AET mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern empfohlen, um über die gezielte Hormonsuppression das Risiko eines Rezidivs nach der primären Krebsbehandlung zu minimieren. Bedingt durch die sich hieraus resultierende Kontraindikation kommt für Brustkrebs-Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET verursacht werden, keine HT zur Behandlung der iVMS in Frage.

Laut der aktuellen Leitlinie für Peri- und Postmenopause sollen Brustkrebs-Patientinnen keine Östrogene, Gestagene, Tibolon oder Phytoöstrogene zur Behandlung von iVMS erhalten. Für gängige Selbstmanagement-Methoden für iVMS, wie Tiefenentspannung, Sport, Akupunktur, Homöopathie oder die Einnahme von pflanzlichen Präparaten (z. B. Ginseng, Johanniskraut, chinesische Kräuter oder Vitamin E) liegt keine belastbare Evidenz zur Wirksamkeit vor. Auch in der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wird für diese Interventionen (z. B. Cimicifugawurzelstock-Trockenextrakte, Leinsamen, Homöopathie, Hypnose, Magnettherapie, Meditation, Pfefferminz, Vitamin E) keine Empfehlung ausgesprochen.

Nicht-hormonelle, medikamentöse Therapien wie SSRI, SSNRI, Clonidin und Gabapentin sind für iVMS nicht zugelassen; ihre Wirksamkeit ist unzureichend belegt und ihre Anwendung durch häufig auftretende unerwünschte Nebenwirkungen limitiert. Zudem sind SSRI oder SSNRI in Kombination mit Tamoxifen, das bei Brustkrebs-Patientinnen als AET zur Vermeidung von Rezidiven eingesetzt wird, aufgrund relevanter Wechselwirkungen und der damit verbundenen Verringerung der Tamoxifen-Wirkung kontraindiziert. Aus den aktuellen Leitlinien sowie fachgesellschaftlichen Stellungnahmen lässt sich keine zulassungsüberschreitende Therapieoption im zu bewertenden Anwendungsgebiet, Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, als Standardtherapie ableiten, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Es gibt daher für Teilpopulation B, Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden, keine zugelassenen Arzneimittel.

Daten aus der klinischen Praxis zeigen sogar einen Rückgriff auf die kontraindizierte HT, obwohl dies im Widerspruch zum eigentlichen Ziel der AET steht. In einer Stellungnahme stuft die North American Menopause Society (NAMS) eine HT für diese Frauen aufgrund des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

potenziellen Risikos einer Tumorstimulierung als grundsätzlich kontraindiziert ein; nur in seltenen Ausnahmefällen mit extrem schwerer Symptomatik und fehlendem Ansprechen auf nicht-hormonelle Behandlungen, kann sie nach extrem sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erwogen werden.

Zusammenfassend wird somit deutlich, dass es für diese sehr vulnerable Patientengruppe nicht nur keine empfohlene, sondern auch keine evidenzgeprüfte wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption für moderate bis schwere iVMS, gibt. Dies kann letztendlich zu einem erhöhten Adhärenzproblem und damit verbunden zu einem erheblich gesteigerten Risiko für ein Rezidiv führen. Es besteht ein dringender Bedarf an nicht-hormonellen nachweislich wirksamen und sicheren Arzneimitteln zur Behandlung von iVMS, um die Symptomlast zu verringern und die Lebensqualität der betroffenen Frauen zu verbessern. Da eine HT insbesondere bei hormonabhängigem Mammakarzinom bei dieser Patientengruppe nicht in Frage kommt, sind nicht-hormonelle Interventionen von erheblicher klinischer Bedeutung. Für dieses vulnerable Patientenkollektiv ist derzeit keine zugelassene Behandlungsoption und damit auch kein allgemein anerkannter Therapiestandard vorhanden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Elinzanetant

Elinzanetant (Lynkuet®) ist der erste duale, nicht-hormonelle, oral einmal täglich einzunehmende Antagonist der Neurokinin-1- und -3-Rezeptoren (NK1- und NK3-Rezeptoren) zur symptomatischen Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind und hier insbesondere für Frauen, die für eine HT nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und somit keine Kandidatinnen für eine HT darstellen (Teilpopulation A) oder VMS die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (iVMS; Teilpopulation B).

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 Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin (KNDy)-Neuronen sowie nachfolgend des Thermoregulationszentrums normalisiert werden. 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. 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.

Für Elinzanetant sind statistisch signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowohl bei menopausalen Frauen als auch bei stark belasteten erwachsenen Patientinnen mit moderaten bis schweren iVMS nach einer Krebserkrankung und einer damit verbundenen AET belegt. Damit ist Elinzanetant die erste Substanz ihrer Klasse, die für ein breites Patientenkollektiv mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf erfolgreich untersucht wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Vorteile von Elinzanetant bestehen vor allem in einer statistisch signifikanten und klinischen Reduktion der VMS-Häufigkeit und des Schweregrads von VMS sowie einer multidimensionalen statistisch signifikanten Verbesserung des Schlafs. Das hat eine erheblich verbesserte Lebensqualität der Patientinnen zur Folge. Darüber hinaus zeichnet sich Elinzanetant durch ein überzeugendes Sicherheitsprofil aus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind bei Patientinnen, die nicht für eine HT in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben ^b	2.037.837 - 2.373.254
B	Teilpopulation B: Behandlung von moderaten bis schweren VMS die durch eine adjuvante endokrine Therapie (AET) im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden	32.935 - 188.825
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann und sie somit nicht Teil der Zielpopulation sind, sodass auf eine Herleitung der Patientenzahlen verzichtet wird. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind ^b	Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, die für eine HT nicht in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und somit keine Kandidatinnen für eine HT sind ^b	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	2.079.895 - 2.422.235
B	Teilpopulation B: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden	Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, verursacht durch eine adjuvante endokrine Therapie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	32.935 - 188.825
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann und sie somit nicht Teil der Zielpopulation sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A: Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS die mit der Menopause assoziiert sind, 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 ^b	1.128,54 €
B	Teilpopulation B: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden	1.128,54 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann und sie somit nicht Teil der Zielpopulation sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert mit der Menopause bei Frauen, die keine Kandidatinnen für eine HT sind ^b	Beobachtendes Abwarten	Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, 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 ^b	Patientenindividuell unterschiedlich
B	Teilpopulation B: Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden	Beobachtendes Abwarten	Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS verursacht durch eine adjuvante endokrine Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Für Patientinnen, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann und sie somit nicht Teil der Zielpopulation sind.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg (zwei 60-mg-Kapseln) Elinzanetant, eingenommen vor dem Schlafengehen.

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.

Die empfohlene Tagesdosis bei Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren beträgt 60 mg (eine 60-mg-Kapsel) Elinzanetant vor dem Schlafengehen. Nach Absetzen des moderaten Inhibitors (nach 3 bis 5 Halbwertszeiten des Inhibitors) ist Elinzanetant in der üblichen Dosis von 120 mg einmal täglich anzuwenden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elinzanetant bei Frauen über 65 Jahren sind nicht erwiesen. Für diese Patientengruppe kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Für Patientinnen mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) chronischer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Elinzanetant wird für Patientinnen mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) chronischer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Für Patientinnen mit moderater bis schwerer (eGFR unter 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist die empfohlene Tagesdosis 60 mg (eine 60-mg-Weichkapsel) Elinzanetant vor dem Schlafengehen (siehe Abschnitt 5.2). Für Patientinnen mit leichter (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Elinzanetant ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Elinzanetant darf nicht bei Frauen verabreicht werden, die schwanger sind oder schwanger sein könnten.

Inhibitoren des Cytochroms P450 3A4 (CYP3A4) können die Clearance von Elinzanetant verringern, was zu einer höheren Exposition führt. Die gleichzeitige Anwendung von Elinzanetant mit starken CYP3A4-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist die Dosis von Elinzanetant zu reduzieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Anwendung von Elinzanetant wurde in Kombination mit einer AET aus Aromatasehemmern oder Tamoxifen, mit oder ohne GnRH-Agonisten, untersucht. Die Entscheidung, Frauen mit Elinzanetant zu behandeln, die andere als die in den klinischen Studien untersuchten Arzneimittel erhalten, sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung beruhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Elinzanetant und einer HET mit Östrogenen wurde nicht untersucht, daher wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen. Lokale vaginale Präparate können verwendet werden.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol- (oder Fructose-)haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Elinzanetant wird von CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glykoprotein (P-gp)-Transporterproteins.

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Tagesdosen von Itraconazol (200mg), einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor, und Elinzanetant 120 mg führte zu einem Anstieg der $C_{\max}$ von Elinzanetant um ungefähr das 3,3-Fache und der Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve, AUC) um das 4,6- bis 6,3-Fache. Prädiktionen auf der Grundlage physiologisch basierter pharmakokinetischer (PBPK) Modelle zeigten nach gleichzeitiger Anwendung von 120 mg Elinzanetant mit dem moderaten CYP3A4-Inhibitor Erythromycin einen 3-fachen Anstieg der AUC und einen 2-fachen Anstieg der $C_{\max}$ von Elinzanetant. PBPK-Prädiktionen zeigten nach gleichzeitiger Anwendung von 60 mg Elinzanetant mit dem moderaten CYP3A4-Inhibitor Erythromycin im Vergleich zu 120 mg Elinzanetant allein einen 1,4-fachen Anstieg der AUC und keinen Anstieg der $C_{\max}$. PBPK-Vorhersagen zeigten nach gleichzeitiger Anwendung von 120 mg Elinzanetant mit dem schwachen CYP3A4-Inhibitor Cimetidin einen 1,5-fachen Anstieg der AUC und einen 1,3-fachen Anstieg der $C_{\max}$ von Elinzanetant.

Elinzanetant darf nicht zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Clarithromycin, Ritonavir, Cobicistat oder Ribociclib) angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Elinzanetant mit Grapefruit(-saft) wird nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Fluconazol, Verapamil) beträgt die Tagesdosis von Elinzanetant 60 mg.

Es ist keine Dosisanpassung bei Anwendung von schwachen CYP3A4-Inhibitoren erforderlich.

Elinzanetant ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, und mehreren Tagesdosen von Elinzanetant 120 mg führte zu einem Anstieg der $C_{\max}$ von Midazolam um das 1,5-Fache und der AUC um das 1,8-Fache. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Elinzanetant mit empfindlichen CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite (z. B.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ciclosporin, Fentanyl oder Tacrolimus). Es ist die entsprechende Empfehlung in der Produktinformation dieser CYP3A4-Substrate zu befolgen.

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

Es ist nicht bekannt, ob Elinzanetant/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten im Tier zeigten, dass Elinzanetant / Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Lynkuet verzichtet werden soll / die Behandlung mit Lynkuet zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Elinzanetant auf die menschliche Fertilität vor. Bei der Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten beeinträchtigte Elinzanetant die Fertilität nicht.

Im Fall einer Überdosierung muss die Patientin engmaschig überwacht werden und eine unterstützende Behandlung basierend auf Anzeichen und Symptomen muss erwogen werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot für Elinzanetant.