Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elinzanetant (Lynkuet®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 A

Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.03.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 12
Abkürzungsverzeichnis ... 20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 26
4.2 Methodik ... 56
4.2.1 Fragestellung ... 56
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 59
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 62
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 63
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 63
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 64
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 66
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 67
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 67
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 70
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 70
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 70
4.2.5.3 Metaanalysen ... 86
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 88
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 89
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 92
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 95
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 96
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 98
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 100
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 101
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 105
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 147
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 149
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 151
4.3.1.3.1.1 VMS-Häufigkeit – RCT ... 154

4.3.1.3.1.2 VMS-Schweregrad – RCT ... 217
4.3.1.3.1.3 VMS und nächtliche Schlafstörungen – RCT ... 235
4.3.1.3.1.4 PROMIS SD-SF-8b – RCT ... 253
4.3.1.3.1.5 ISI – RCT ... 265
4.3.1.3.1.6 PSQI – RCT ... 272
4.3.1.3.1.7 BDI-II – RCT ... 282
4.3.1.3.1.8 EQ-5D VAS – RCT ... 289
4.3.1.3.1.9 MENQOL/MENQOL-I – RCT ... 295
4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit und Sicherheit – RCT ... 325
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 384
4.3.1.3.2.1 VMS-Häufigkeit – Subgruppenanalysen ... 392
4.3.1.3.2.2 PSQI – Subgruppenanalysen ... 394
4.3.1.3.2.3 MENQOL/MENQOL-I – Subgruppenanalysen ... 396
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 398
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 398
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 398
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 398
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 399
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 399
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 402
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 402
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 403
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 403
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 404
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 405
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 406
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 406
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 407
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 408
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 408
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 408
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 409
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 410
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 410
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 412
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 436
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 437
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 437
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 437
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 437
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 437

4.6 Referenzliste 440
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche 449
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 453
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) 455
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) 456
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 461
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 532
Anhang 4-G : Ergänzende Angaben 594

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben 29

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben 30

Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse zu Woche 12[a] 34

Tabelle 4-4: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-3 (50/52 Wochen)[a] 39

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben 60

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben 61

Tabelle 4-7: Relevante Subgruppen 90

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Begleitmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1)[a] 126
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Begleitmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-1)[a] 126
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Begleitmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-2)[a] 128
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Begleitmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)[a] 129
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Begleitmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NIRVANA)[a] 130
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – Behandlungsdauer[a] in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsdauer[a] (in Wochen) der Morbiditätsendpunkte, der Endpunkte zur Lebensqualität und der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse bis Woche 12) 133
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsdauer (in Wochen) der Morbiditätsendpunkte, der Endpunkte zur Lebensqualität und der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden (OASIS-3 bis Woche 52) 134
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-27: Operationalisierung von VMS-Häufigkeit 154
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für VMS-Häufigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten des HFDD zur VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 160
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten des HFDD zur VMS-Häufigkeit unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 161
Tabelle 4-31: Rücklaufquoten des HFDD zur VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 161
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten des HFDD zur VMS-Häufigkeit unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 162
Tabelle 4-33: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS-Häufigkeit bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 164
Tabelle 4-34: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS-Häufigkeit bis zu Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 172

Tabelle 4-35: Responder-Analysen für die VMS-Häufigkeit zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 175
Tabelle 4-36: Responder-Analyse für die VMS-Häufigkeit zu Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 180
Tabelle 4-37: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt VMS-Häufigkeit bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
Tabelle 4-38: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt VMS-Häufigkeit bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203
Tabelle 4-39: Operationalisierung von VMS-Schweregrad 217
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für VMS-Schweregrad in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten des HFDD zum VMS-Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 221
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des HFDD zum VMS-Schweregrad unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 222
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten des HFDD zum VMS-Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 223
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten des HFDD zum VMS-Schweregrad unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 224
Tabelle 4-45: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS-Schweregrad bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 225
Tabelle 4-46: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS-Schweregrad bis zu Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 232
Tabelle 4-47: Operationalisierung von VMS und nächtlichen Schlafstörungen 235
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für VMS und nächtlichen Schlafstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten des HFDD zu VMS und nächtliche Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 239
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des HFDD zu VMS und nächtliche Schlafstörungen unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 240
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten des HFDD zu VMS und nächtliche Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 241
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten des HFDD zu VMS und nächtliche Schlafstörungen unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 242
Tabelle 4-53: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS und nächtliche Schlafstörungen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 243

Tabelle 4-54: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS und nächtliche Schlafstörungen) bis zu Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 250

Tabelle 4-55: Operationalisierung von allgemeinen Schlafstörungen gemessen anhand des Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b (PROMIS SD-SF-8b) 253

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 254

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 255

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 256

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 256

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 257

Tabelle 4-61: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 258

Tabelle 4-62: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b bis zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 263

Tabelle 4-63: Operationalisierung der Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des Insomnia Severity Index (ISI) 265

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten für den ISI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 268

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten für den ISI unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 268

Tabelle 4-67: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 269

Tabelle 4-68: Operationalisierung der Schlafqualität gemessen anhand des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) 272

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Schlafqualität gemessen anhand des PSQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für den PSQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1) 274

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für den PSQI unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1) 274

Tabelle 4-72: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Schlafqualität gemessen anhand des PSQI bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1) 275
Tabelle 4-73: Operationalisierung von depressiven Symptomen gemessen anhand des Beck Depression Inventory-II (BDI-II) 282
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 284
Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für den BDI-II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 285
Tabelle 4-76: Rücklaufquoten unter Ausschluss der Studienabbrecher für den BDI-II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 285
Tabelle 4-77: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt BDI-II bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 286
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D VAS) 289
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 290
Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 291
Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 291
Tabelle 4-82: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 292
Tabelle 4-83: Operationalisierung der Lebensqualität gemessen anhand des Menopause-specific Quality of Life/-Intervention (MENQOL/MENQOL-I) 295
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL/MENQOL-I in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 297
Tabelle 4-85: Rücklaufquoten für den MENQOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 298
Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für den MENQOL unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 299
Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für den MENQOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 300
Tabelle 4-88: Rücklaufquoten für den MENQOL unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 302
Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für den MENQOL-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1) 303
Tabelle 4-90: Rücklaufquoten für den MENQOL-I unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1) 303

Tabelle 4-91: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 305
Tabelle 4-92: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt MENQOL bis zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 315
Tabelle 4-93: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt MENQOL-I bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1) 320
Tabelle 4-94: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen 325
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 327
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 329
Tabelle 4-97: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 334
Tabelle 4-98: Sensitivitätsanalyse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 337
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 340
Tabelle 4-100: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 341
Tabelle 4-101: Sensitivitätsanalyse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 343
Tabelle 4-102: Ergebnisse für häufige Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 345
Tabelle 4-103: Ereigniszeit-Analyse für das PT Schläfrigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 363
Tabelle 4-104: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 366
Tabelle 4-105: Ereigniszeit-Analyse für das PT Schläfrigkeit bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 370
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 372
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 379
Tabelle 4-108: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Analysen zu Woche 12 und zu Woche 50/52) 386
Tabelle 4-109: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Analysen zu Woche 12 und Woche 50/52 387

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS-Häufigkeit bis zu Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) ... 393

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt PSQI bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1) ... 395

Tabelle 4-112: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) ... 397

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 399

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 400

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 400

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 401

Tabelle 4-117: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 401

Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 404

Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 405

Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 405

Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 405

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 408

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 409

Tabelle 4-124: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse zu Woche 12[a] ... 415

Tabelle 4-125: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-3 (50/52 Wochen)[a] ... 420

Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 436

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SWITCH-1 ... 462

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OASIS-1 ... 472

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OASIS-2 ... 486

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OASIS-3 ... 502

Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NIRVANA ... 517

Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SWITCH-1 ... 533

Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OASIS-1 544
Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OASIS-2 556
Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OASIS-3 568
Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NIRVANA 577

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Umfassende Messinstrumente zur Erfassung der mehrdimensionalen Auswirkungen von (i)VMS auf den Schlaf: Aussagekraft entfaltet sich im Zusammenspiel seiner Facetten 80

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Abbildung 3: Studiendesign der Studie SWITCH-1 136

Abbildung 4: Studiendesign der Studien OASIS-1 und OASIS-2 137

Abbildung 5: Studiendesign der Studie OASIS-3 138

Abbildung 6: Studiendesign der Studie NIRVANA 140

Abbildung 7: Forest-Plot der mittleren Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 167

Abbildung 8: Forest-Plot der mittleren Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 168

Abbildung 9: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 169

Abbildung 10: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 27 (OASIS-1) 169

Abbildung 11: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 28 (OASIS-2) 170

Abbildung 12: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3) 170

Abbildung 13: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 12 (NIRVANA) 171

Abbildung 14: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der milden, moderaten und schweren VMS bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 171

Abbildung 15: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3) 173

Abbildung 16: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der milden, moderaten und schweren VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3) 174

Abbildung 17: Forest-Plot des Endpunkts partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 177

Abbildung 18: Forest-Plot des Endpunkts partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 178

Abbildung 19: Forest-Plot des Endpunkts partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 178

Abbildung 20: Forest-Plot des Endpunkts partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 179

Abbildung 21: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 188

Abbildung 22: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 188

Abbildung 23: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 189

Abbildung 24: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 189

Abbildung 25: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 190

Abbildung 26: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 190

Abbildung 27: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 191

Abbildung 28: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 191

Abbildung 29: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 192

Abbildung 30: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 192

Abbildung 31: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 193

Abbildung 32: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)..... 194

Abbildung 33: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) ... 195
Abbildung 34: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) ... 196
Abbildung 35: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) ... 197
Abbildung 36: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) ... 198
Abbildung 37: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) ... 199
Abbildung 38: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) ... 200
Abbildung 39: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) ... 201
Abbildung 40: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) ... 202
Abbildung 41: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) ... 207
Abbildung 42: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) ... 208
Abbildung 43: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) ... 209
Abbildung 44: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) ... 210
Abbildung 45: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) ... 211
Abbildung 46: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) ... 212

Abbildung 47: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 213
Abbildung 48: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 214
Abbildung 49: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 215
Abbildung 50: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 216
Abbildung 51: Forest-Plot der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 228
Abbildung 52: Forest-Plot der mittleren Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 229
Abbildung 53: Forest-Plot der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline) bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 229
Abbildung 54: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 230
Abbildung 55: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 231
Abbildung 56: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. der milden VMS nach Baseline) bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 231
Abbildung 57: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3) 233
Abbildung 58: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3) 234
Abbildung 59: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. der milden VMS nach Baseline) bis zu Woche 50 (OASIS-3) 234
Abbildung 60: Forest-Plot der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245
Abbildung 61: Forest-Plot der mittleren Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 246
Abbildung 62: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 247
Abbildung 63: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis zu Woche 27 (OASIS-1) 247

Abbildung 64: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis zu Woche 28 (OASIS-2) 248
Abbildung 65: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis zu Woche 50 (OASIS-3) 248
Abbildung 66: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 249
Abbildung 67: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3) 251
Abbildung 68: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen bis zu Woche 50 (OASIS-3) 252
Abbildung 69: Forest-Plot der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260
Abbildung 70: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 26 (OASIS-1) 261
Abbildung 71: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 26 (OASIS-2) 261
Abbildung 72: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 52 (OASIS-3) 262
Abbildung 73: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 12 (NIRVANA) 262
Abbildung 74: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 52 (OASIS-3) 264
Abbildung 75: Forest-Plot der mittleren Veränderung des ISI-Gesamtscore bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 270
Abbildung 76: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des ISI-Gesamtscore bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 271
Abbildung 77: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PSQI-Gesamtscores bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 278
Abbildung 78: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der subjektiven Schlafqualität bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 278
Abbildung 79: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Schlafstörungen bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 279
Abbildung 80: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Schlafdauer bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 279
Abbildung 81: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Schlafeffizienz bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 280
Abbildung 82: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Einschlaflatenz bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 280
Abbildung 83: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schlafmittelkonsums bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 281

Abbildung 84: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Veränderung der Tagesmüdigkeit bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 281
Abbildung 85: Forest-Plot der mittleren Veränderung des BDI-II-Gesamtscores bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 287
Abbildung 86: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des BDI-II-Gesamtscores bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 288
Abbildung 87: Forest-Plot der mittleren Veränderung des EQ-5D VAS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 293
Abbildung 88: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des EQ-5D VAS bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 294
Abbildung 89: Forest-Plot der mittleren Veränderung des MENQOL-Gesamtscore bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 309
Abbildung 90: Forest-Plot der mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 310
Abbildung 91: Forest-Plot der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 310
Abbildung 92: Forest-Plot der mittleren Veränderung der physischen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 311
Abbildung 93: Forest-Plot der mittleren Veränderung der sexuellen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 311
Abbildung 94: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des MENQOL-Gesamtscore bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 312
Abbildung 95: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 312
Abbildung 96: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 313
Abbildung 97: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der physischen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 313
Abbildung 98: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der sexuellen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 (Meta-Analyse) 314
Abbildung 99: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des MENQOL-Gesamtscore bis zu Woche 52 (OASIS-3) 317
Abbildung 100: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL bis zu Woche 52 (OASIS-3) 318
Abbildung 101: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL bis zu Woche 52 (OASIS-3) 318
Abbildung 102: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der physischen Domäne des MENQOL bis zu Woche 52 (OASIS-3) 319

Abbildung 103: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL bis zu Woche 52 (OASIS-3) 319
Abbildung 104: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des MENQOL-I- Gesamtscore bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 322
Abbildung 105: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL-I bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 323
Abbildung 106: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL-I bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 323
Abbildung 107: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der physischen Domäne des MENQOL-I bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 324
Abbildung 108: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL-I bis zu Woche 16 (SWITCH-1) 324
Abbildung 109: Forest-Plot der jeglichen UE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 331
Abbildung 110: Forest-Plot der schwere UE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 332
Abbildung 111: Forest-Plot der SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 332
Abbildung 112: Forest-Plot der UE, die zum Therapieabbruch führten bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 333
Abbildung 113: Forest-Plot für Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 335
Abbildung 114: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte (Meta-Analyse) 336
Abbildung 115: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 342
Abbildung 116: Forest-Plot für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 353
Abbildung 117: Forest-Plot für den PT Erschöpfung zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 354
Abbildung 118: Forest-Plot für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 354
Abbildung 119: Forest-Plot für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 355
Abbildung 120: Forest-Plot für das PT Gastroösophageale Refluxerkrankung zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 356
Abbildung 121: Forest-Plot für das PT Schmerzen Oberbauch zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 356

Abbildung 122: Forest-Plot für die SOC Erkrankungen des Nervensystems zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 357
Abbildung 123: Forest-Plot für das PT Kopfschmerzen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 358
Abbildung 124: Forest-Plot für das PT Schwindelgefühl zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 358
Abbildung 125: Forest-Plot für das PT Schläfrigkeit zu Woche 12 359
Abbildung 126: Forest-Plot für die SOC Psychiatrische Erkrankungen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 360
Abbildung 127: Forest-Plot für das PT Depressive Verstimmung zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 360
Abbildung 128: Forest-Plot für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 361
Abbildung 129: Forest-Plot für das PT Muskelspasmen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 362
Abbildung 130: Forest-Plot für Zeit bis zum PT Schläfrigkeit bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 364
Abbildung 131: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 365
Abbildung 132: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3) 371
Abbildung 133: Flow-Chart der Studie SWITCH-1 472
Abbildung 134: Flow-Chart der Studie OASIS-1 485
Abbildung 135: Flow-Chart der Studie OASIS-2 501
Abbildung 136: Flow-Chart der Studie OASIS-3 516
Abbildung 137: Flow-chart der Studie NIRVANA 531

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AET	Adjuvante endokrine Therapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ASCUS	Plattenepithelzellen unklarer Bedeutung/atypische Zellen von unklarer Signifikanz)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AV	Atrioventrikulär
AWG	Anwendungsgebiet
BDI-II	Beck Depression Inventory-II
BMI	Body Mass Index
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DRC	Data Review Committee
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
eC-SSRS	Elektronische Version der Columbia Suicide-Severity Rating Scale
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOT	End of Treatment
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full Analyse Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLM	Generalisierte Lineare Modelle (Generalized Linear Models)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HBs	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis-B-Surface)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HFDD	VMS-Tagebuch (Hot Flush Daily Diary)
HFRDIS	Hot Flash Related Daily Interference Scale
HPV	Humaner Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
HT	Hormontherapie
ICF	Informed consent form
ICH	International Council for Harmonisation
IHE	Swedish Institute for Health Economics
INR	International Normalized Ratio
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ISI	Insomnia Severity Index
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
iVMS	Induzierte vasomotorische Symptome
IWRS	Interactive Web Response System
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
KNDy	Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square

Abkürzung	Bedeutung
LS-Mean Difference	Mittelwertsdifferenz
MAR	Missing at Random
MCMC	Markow-Chain-Monte-Carlo
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MENQOL	Menopausen-spezifische Lebensqualität (Menopause-specific Quality of Life)
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NA	Nicht verfügbar
N.B.	Nicht berechenbar
NCT	National Clinical Trails
n.d.	Nicht durchgeführt
NK1/3(-R)	Neurokinin-1/-3(-Rezeptoren)
NTA	Night Time Awakening)
OR	Odds Ratio
PGI	Patient Global Impression
PLMAI	Index der periodischen Beinbewegungen mit Weckreaktion (Periodic Limb Movement Arousal Index)
PROMIS SD-SF-8b	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b
PSG	Polysomnography
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risiko-Differenz
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Risk Ratio
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TBL	Gesamtbilirubin (Total Bilirubin)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VMS	Vasomotorische Symptome
WASO	Wakefulness after sleep onset
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

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

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

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

In den Wechseljahren kommt es zu einem natürlichen Rückgang der Östrogen- und Progesteronproduktion, was zu einem hormonellen Ungleichgewicht führt. Dieses Ungleichgewicht gilt als Hauptursache für vasomotorische Symptome (VMS). Die Mehrheit der Patientinnen erfährt während des Klimakteriums VMS und nächtliche Schweißausbrüche und empfindet diese Beschwerden als mittelgradig bis stark einschränkend.

Elinzanetant (Lynkuet®) ist ein neuartiger, nicht-hormoneller, oraler, einmal täglich einzunehmender dualer Antagonist der Neurokinin-1 und -3-Rezeptoren (NK1- und NK3-Rezeptoren) und seit 17.11.2025 von der Europäischen Kommission erstmals zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause oder bei Patientinnen verursacht durch eine adjuvante endokrine Therapie (AET) im Zusammenhang mit Brustkrebs (induzierte VMS, iVMS). Elinzanetant wirkt durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus bei dem es gezielt die Bindung sowohl von 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 verbundenen Schlafstörungen während der Wechseljahre. Darüber hinaus wird angenommen, dass über die Blockade der NK1-Rezeptoren in den Wechseljahren zusätzlich direkt Signalwege der Schlafregulation günstig beeinflusst werden können [1-4]. Im Gegensatz zu verfügbaren symptomstabilisierenden Therapieansätzen wirkt Elinzanetant auf einer umfassenderen Ebene der Pathophysiologie der Symptome wie VMS und Schlafstörungen, die miteinander interagieren und sich z. T. gegenseitig bedingen [5].

Für Elinzanetant ergibt sich somit eine Zielpopulation von Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind und hier insbesondere für Patientinnen, die für eine Hormontherapie (HT) nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller

Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und somit keine Kandidatinnen für eine HT darstellen, sowie Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden. Damit ist Elinzanetant die erste Substanz ihrer Klasse, die für ein breites Patientenkollektiv mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf erfolgreich entwickelt wurde. In diesem Modul wird die Teilpopulation A „Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, und hier insbesondere für Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und somit keine Kandidatinnen für eine HT darstellen“ abgebildet.

Diese Teilpopulation umfasst unter anderem Patientinnen mit medizinischen Kontraindikationen gegen eine HT (z. B. bestimmte Tumorerkrankungen wie beispielsweise Brustkrebs, thromboembolische Ereignisse oder andere Erkrankungen) oder auch Patientinnen, die nach ärztlicher Abklärung als nicht geeignet für eine HT eingestuft wurden (Definition der Studienpopulation siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zudem sind Patientinnen, die Erfahrungen mit einer früheren HT sowie Patientinnen, die gemeinsam mit ihrem Arzt besprochen, trotz belastender VMS, auf eine HT verzichten und stattdessen nicht-hormonelle Therapieoptionen in Erwägung ziehen, Teil dieses Anwendungsgebietes.

Ziel des vorliegenden Dossiers und Modul 4 A ist somit die Bewertung des medizinischen Nutzens und des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Elinzanetant zur Behandlung von Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, und hier insbesondere für Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und somit keine Kandidatinnen für eine HT darstellen, im Vergleich zur einzigen aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Beobachtendes Abwarten“. 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) [6] 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.

Die zu bewertende Intervention ist Elinzanetant. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 120 mg Elinzanetant (entspricht zwei Weichkapseln à 60 mg) einmal täglich und wird oral vor dem Schlafengehen eingenommen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich. Für die Therapie mit Elinzanetant wird keine maximale Behandlungsdauer angegeben. Die Vorteile einer symptomatischen Behandlung sollten regelmäßig überprüft werden (z. B. im Rahmen der Routinevorsorge und/oder Krebsnachsorge), da der Behandlungsbedarf individuell variieren oder sich im Laufe der Zeit ändern kann. Dabei kann auch ein Auslassversuch in Betracht gezogen werden.

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

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

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elinzanetant wird auf Grundlage einer Meta-Analyse der Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA vorgenommen. Bei allen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte und multizentrische Studien im Parallelgruppendesign. Die Studien entsprechen somit der Evidenzstufe Ib [(Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfahrensordnung (VerfO)]. Den Goldstandard zur Bewertung der Ergebnisse klinischer Studien stellen Meta-Analysen bzw. gepoolte Analysen dar, die auf methodisch hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) basieren. Meta-Analysen bilden somit die höchste Evidenzstufe Ia. Aufgrund weitgehend identischer Studiendesigns, der identischen Vergabe der Studienmedikation, in wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfpläne sowie der Homogenität der im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Studienpopulationen ist eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studien methodisch zu rechtfertigen.

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant in der Indikation moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, wurden klinisch relevante Studien für den direkten Vergleich anhand der in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 zusammengefassten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**	**Ausschlussgrund**
Population	Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine Hormontherapie (HT) **nicht** in Frage kommen oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung **gegen** eine Therapie entschieden haben	Andere Anwendungsgebiete bzw. Studie an Patientinnen mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention	Elinzanetant gemäß Angaben in der Fachinformation (120 mg)	Andere Interventionen	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo	Andere Therapie	A3 andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Abweichende Studientypen	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	A6 andere Studiendauer

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Population	Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben	Andere Anwendungsgebiete bzw. Studie an Patientinnen mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention	Elinzanetant gemäß Angaben in der Fachinformation (120 mg)	Andere Interventionen	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo	Andere Therapie	A3 andere Vergleichstherapie

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elinzanetant erfolgt auf Basis 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.

Die HT gilt als wirksame Behandlung für VMS und ist eine etablierte Intervention. Somit ist die HT der empfohlene Therapiestandard 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 hat, sodass davon auszugehen ist, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann.

Dennoch betonen die Leitlinien, dass eine HT (eine Kombination aus Östrogen und Gestagen für Frauen mit intaktem Uterus oder Östrogen allein für Frauen ohne Uterus) nicht ohne Berücksichtigung der potenziellen und bekannten Nebenwirkungen sowie individueller Risikofaktoren empfohlen werden sollte. Sie sollte nur dann verordnet werden, wenn eine klare Indikation vorliegt und dies auf der Grundlage einer informierten Zustimmung der Patientin geschieht. Darauf basierend ist es möglich, dass eine HT nicht für jede Frau die optimale Wahl ist oder in Frage kommt.

Dies umfasst in dieser Nutzenbewertung die Zielpopulation aus Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die keine Kandidatinnen für eine HT sind und somit Frauen in der Menopause, für die eine HT nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben (Definition der Studienpopulation siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Für diese Patientinnen stehen in Deutschland derzeit neben dem nicht-hormonellen NK3-Rezeptor-Antagonisten Fezolinetant, der aktuell nicht als Standardtherapie durch den G-BA eingestuft wird, keine zugelassenen Behandlungsoptionen zur Verfügung. Dies führt dazu, dass viele alternative, jedoch nicht ausreichend geprüfte und wirksame Therapien in Anspruch genommen werden. Es besteht somit ein dringender Bedarf an wirksamen, geprüften nicht-hormonellen Arzneimitteln zur Behandlung von VMS, um die Symptomlast zu verringern und die Lebensqualität der betroffenen Frauen zu verbessern.

Elinzanetant (Lynkuet®) ist der erste duale, nicht-hormonelle, oral einmal täglich einzunehmende Antagonist der NK1- und NK3-Rezeptoren zur symptomatischen Behandlung von moderaten bis schweren VMS im Zusammenhang mit der Menopause bei Patientinnen, für die eine HT nicht in Frage kommt oder bei Patientinnen, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (iVMS). Elinzanetant wirkt durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus, bei dem es gezielt die Bindung sowohl von Neurokinin B als auch von Substanz P am jeweiligen NK1- bzw. NK3-Rezeptor blockiert, wodurch die Überaktivität von KNDy-Neuronen sowie nachfolgend des Thermoregulationszentrums normalisiert werden. Damit bewirkt Elinzanetant eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung von Hitzewallungen und indirekt damit verbundenen 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 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

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse zu Woche 12 werden in Tabelle 4-3 zusammengefasst. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-3 zu Woche 50/52 werden in Tabelle 4-4 aufgeführt.

Es zeigen sich unter Elinzanetant bezüglich der Morbiditätsendpunkte, Endpunkte zur gesundheitbezogenen Lebensqualität 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 statistisch signifikant und klinisch relevant Schlafstörungen, sowohl solche die durch nächtliche VMS bedingt sind, als auch allgemeine Schlafstörungen, den 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 (Menopausen-spezifische 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 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Tabelle 4-3: 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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	RR: 2,04 [1,68; 2,46] p-Wert: <**0,0001**	Beleg für einen **erheblichen Zusatznutzen**

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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**

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
VMS und nächtliche Schlafstörungen		
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**

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

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.		

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 Abschnitt 4.3.1.3.1.6 (PSQI) und 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 4-4: 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**

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**

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.		

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 hervorsticht. Die Ergebnisse der Subscores befinden sich 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 Gesundheitszustandes:

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.

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], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -0,48 [-0,58; -0,38],). 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 ≥50% bzw. ≥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 ≥50% bzw. ≥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 ≥50% bzw. ≥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.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥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 ≥50% bzw. ≥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 ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer 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 ≥50% bzw. ≥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 ≥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 ≥80% der moderater VMS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.** In Bezug auf die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer bzw. milder, moderater und schwerer VMS ergibt sich einen **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-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 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 (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 (MENQOL/MENQOL-I)

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 (UE)

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 SOC und 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 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 Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT)), die zum Abbruch führten, war dabei nicht erkennbar (Tabelle 4-124, Tabelle 4-125 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 k**ein 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 (Tabelle 4-124). 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.

Gesamtschau der Ergebnisse

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 Elinzanetant signifikant häufiger auf und werden sowohl in der Meta-Analyse als auch in der Studie OASIS-3 beobachtet und können 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 UE 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.

Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Elinzanetant (Lynkuet®) ist der erste duale, nicht-hormonelle, oral einmal täglich einzunehmende Antagonist der NK1- und NK3-Rezeptoren zur symptomatischen Behandlung von moderaten bis schweren VMS im Zusammenhang mit der Menopause und hier insbesondere für die Patientenpopulation, für die eine HT nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden habe oder bei Patientinnen, bei denen die Symptome durch AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (iVMS).

Im Bereich Morbidität und Symptomatik zeigt sich eine konsistente, klinisch relevante Reduktion sowohl in der Häufigkeit als auch im Schweregrad der VMS. Die Effekte werden in beiden Auswertungen als **beträchtlich bis erheblich** eingestuft, mit Ausnahme der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater bis schwerer VMS, die in der Meta-Analyse als gering bewertet wurde. Somit ermöglicht Elinzanetant es den Patientinnen, wieder vollständig am Alltag teilzunehmen, ihre Aktivitäten seltener zu unterbrechen und weniger durch starkes Schwitzen eingeschränkt zu sein.

Auch die direkte und indirekte Verbesserung der Schlafproblematik in den Wechseljahren ist durchgängig belegt, mit **beträchtlichem Zusatznutzen** in nahezu allen untersuchten Endpunkten zu den verschiedenen Aspekten des Schlafs. Elinzanetant kann somit den signifikanten medizinischen Bedarf nach einer effektiven Behandlung von VMS nachweislich stillen.

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, Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich eine deutliche Verbesserung in den MENQOL-Scores. Während der Gesamtscore zunächst einen **geringen Zusatznutzen** zeigte, unterstreichen die Ergebnisse der Studie SWITCH-1 mit einem **erheblichen Zusatznutzen** in mehreren Subskalen, insbesondere im Bereich vasomotorischer und physischer Beschwerden, die klinische Relevanz. Dies zeigt, dass sich die verringerte Morbidität und Symptomatik direkt in verbessertem Wohlbefinden und einer gesteigerten Lebensqualität niederschlägt.

Dem steht ein überzeugendes Sicherheitsprofil gegenüber. Die unter Elinzanetant beobachteten UE waren nahezu ausschließlich als nicht schwer einzustufen. Schwere oder schwerwiegende UE wurden nur in Einzelfällen beobachtet und traten in vergleichbarer Häufigkeit in beiden Studienarmen auf. In den Studien traten keine UE auf, die zum Tod führten. Studienabbrüche traten, wenn überhaupt, frühzeitig auf, ohne dass spezifische Gründe dokumentiert wurden. Auf Basis der vorliegenden Daten im Anwendungsgebiet zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, ergaben sich über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen in der Studie OASIS-3 keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse. Einige UE nach SOC und PT wurden festgestellt, jedoch als nicht schwer eingestuft und gelten daher als gut behandelbar.

In der Gesamtschau überwiegt der nachgewiesene klinische Nutzen von Elinzanetant deutlich die potenziellen Risiken, sodass insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ festzustellen ist.

4.2 Methodik

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

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

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

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

Fragestellung

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

Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, und hier insbesondere für Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine HT entschieden haben und somit keine Kandidatinnen für eine HT sind, im Vergleich zur einzigen aktuell gültigen zVT „Beobachtendes Abwarten“.

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, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann. Aus diesem Grund werden Patientinnen in der aktuellen Nutzenbewertung nicht fokussiert betrachtet.

Hintergrund

Elinzanetant (Lynkuet®) ist ein neuartiger, nicht-hormoneller, oraler, einmal täglich einzunehmender dualer Antagonist der NK1- und NK3-Rezeptoren zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS im Zusammenhang mit der Menopause und hier insbesondere für Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kommen oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine HT entschieden haben und somit keine Kandidaten für eine HT darstellen oder bei Patientinnen verursacht durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs (iVMS). Elinzanetant wirkt durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus bei dem es gezielt die Bindung sowohl von Neurokinin B als auch von Substanz P am jeweiligen NK1- bzw. NK3-Rezeptor blockiert, wodurch die Überaktivität von KNDy-Neuronen sowie nachfolgend des Thermoregulationszentrums normalisiert werden [1-3]. Damit bewirkt Elinzanetant eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung von Hitzewallungen und indirekt damit verbundener Schlafstörungen während der Wechseljahre. Darüber hinaus wird angenommen, dass über die Blockade der NK1-Rezeptoren in den Wechseljahren zusätzlich direkt Signalwege der Schlafregulation günstig beeinflusst werden können [1-3]. Im Gegensatz zu verfügbaren symptomstabilisierenden Therapieansätzen wirkt Elinzanetant auf einer umfassenderen Ebene der Pathophysiologie der Symptome wie VMS/iVMS und Schlafstörungen, die miteinander interagieren und sich z. T. gegenseitig bedingen [5].

Am 17.11.2025 wurde Elinzanetant von der Europäischen Kommission erstmals zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, oder die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden [7].

Patientenpopulation

Für Elinzanetant ergibt sich eine Zielpopulation von Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind und hier insbesondere die für eine HT nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben und somit keine Kandidatinnen für eine HT darstellen, sowie Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS, die durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden. Damit ist Elinzanetant die erste Substanz ihrer Klasse, die für ein breites Patientenkollektiv mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf erfolgreich entwickelt

wurde. In diesem Modul wird die Teilpopulation A „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“ abgebildet.

Diese Teilpopulation umfasst unter anderem Patientinnen mit medizinischen Kontraindikationen gegen eine HT (z. B. bestimmte Tumorerkrankungen wie beispielsweise Brustkrebs, thromboembolische Ereignisse oder andere Erkrankungen) oder auch Patientinnen, die nach ärztlicher Abklärung als nicht geeignet für eine HT eingestuft wurden. Zudem sind Patientinnen, die Erfahrungen mit einer früheren HT sowie Patientinnen, die gemeinsam mit ihrem Arzt besprochen, trotz belastender VMS, auf eine HT verzichten und stattdessen nicht-hormonelle Therapieoptionen in Erwägung ziehen, Teil dieses Anwendungsgebietes (Definition der Studienpopulation siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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) [6] 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 werden diese Patientinnen in der aktuellen Nutzenbewertung nicht fokussiert betrachtet.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Elinzanetant. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 120 mg Elinzanetant (entspricht zwei Weichkapseln à 60 mg) einmal täglich und wird oral vor dem Schlafengehen eingenommen [7]. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich [7]. Für die Therapie mit Elinzanetant wird keine maximale Behandlungsdauer angegeben. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der symptomatischen Behandlung wird im Rahmen des routinemäßigen Patientenmanagements gemäß der klinischen Praxis und Leitlinien bewertet, indem die Behandlung regelmäßig und individuell für jede Patientin überprüft wird, beispielsweise im Rahmen der üblichen unterjährigen Vorsorgeuntersuchungen oder Nachsorgeuntersuchungen. Dabei kann auch ein Auslassversuch in Betracht gezogen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die vom G-BA in der formalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 12. Februar 2025 (Vorgangsnummer 2024-B-304) festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen [8], da derzeit kein allgemein anerkannter Therapiestandard vorhanden ist.

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

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studientyp

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elinzanetant wird auf Grundlage einer Meta-Analyse der Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA vorgenommen. Bei allen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte und multizentrische Studien im Parallelgruppendesign. Die Studien entsprechen somit der Evidenzstufe Ib (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) [9]. Den Goldstandard zur Bewertung der Ergebnisse klinischer Studien stellen Meta-Analysen bzw. gepoolte Analysen dar, die auf methodisch hochwertigen RCT basieren. Meta-Analysen bilden somit die höchste Evidenzstufe Ia. Aufgrund weitgehend identischer Studiendesigns, der identischen Vergabe der Studienmedikation, in wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfpläne sowie der Homogenität der im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Studienpopulationen ist eine gemeinsame Effektschätzung im Sinne einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studien methodisch zu rechtfertigen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Tabelle 4-5 wurden die Charakteristika von Studien dargestellt, die grundsätzlich als geeignet zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 für einen direkten Vergleich von Elinzanetant mit der zVT gesehen werden. Zur Identifikation entsprechender Studien wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien für RCT wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, der Endpunkte, der Studiendauer, des Studientyps sowie des Publikationstyps definiert.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**	**Ausschlussgrund**
Population	Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine Hormontherapie (HT) **nicht** in Frage kommen oder solche, die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung **gegen** eine Therapie entschieden haben	Andere Anwendungsgebiete bzw. Studie an Patientinnen mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention	Elinzanetant gemäß Angaben in der Fachinformation (120 mg)	Andere Interventionen	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo	Andere Therapien	A3 andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 andere Endpunkte

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

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Population	Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die für eine HT in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine HT entschieden haben	Andere Anwendungsgebiete bzw. Studie an Patientinnen mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention	Elinzanetant gemäß Angaben in der Fachinformation (120 mg)	Andere Interventionen	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo	Andere Therapien	A3 andere Vergleichstherapie

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

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

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Elinzanetant zu identifizieren, die einen Vergleich mit der vom G-BA bestimmten zVT „Beobachtendes Abwarten“ ermöglichen. Die Teilpopulation der 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 (siehe Tabelle 4-6), wird in der aktuellen Nutzenbewertung nicht fokussiert betrachtet. Die Suche erfolgte über die Suchplattform OVID® und umfasste die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials). Für jede der Datenbanken wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt (Anhang 4-A). Alle identifizierten Quellen wurden nach den in Tabelle 4-5 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

Die systematische Recherche in Studienregistern wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Elinzanetant zu identifizieren, die einen Vergleich mit der vom G-BA bestimmten zVT „Beobachtendes Abwarten“ ermöglichen. Die Teilpopulation der 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, wird in der aktuellen Nutzenbewertung nicht fokussiert betrachtet. Die Suche erfolgte in den Registern ClinicalTrials.gov sowie dem European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und dem Clinical Trials Information System (CTIS). Für jedes Register wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt (Anhang 4-B). Alle identifizierten Studienregistereinträge wurden nach den in Tabelle 4-5 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

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

Die Ergebnisse der systematischen Recherche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA umfasste eine Stichwortsuche nach „Elinzanetant“, „Lynkuet“ und „NT-814“ sowie eine Suche nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter

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

Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Studienregistersuche identifiziert wurden.

Gesucht wurde nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Studienregistersuche identifiziert wurden. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT)-Nummer, National Clinical Trails (NCT)-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Die im Zuge der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels, Abstracts bzw. der Angaben der Registereinträge von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich der in Tabelle 4-5 genannten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Die Sichtung des Volltextes erfolgte in Fällen, in denen durch den Titel/Abstract kein eindeutiger Ein- oder Ausschluss festgelegt werden konnte. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion und ggf. Miteinbeziehung einer dritten Person aufgelöst. Publikationen und Registereinträge wurden bei Relevanz in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgt zunächst endpunktübergreifend auf Basis der eingeschlossenen Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Die Basis hierfür bildeten die relevanten Informationen aus Studienberichten, Studienprotokollen, statistischen Analyseplänen (SAP).

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt anhand folgender Aspekte:

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

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

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt anhand folgender Aspekte:

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

Die Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA wurden im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert. Auf Basis der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (d. h. auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bereits als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA erfolgt anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Dazu werden die relevanten Informationen aus Studienprotokollen (Clinical Study Protocol; CSP), statistischen Analyseplänen (SAP) und Studienberichten (Clinical Study Report; CSR) extrahiert und beschrieben. Darüber hinaus wird der Patientenfluss anhand der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Patientencharakteristika

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

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

- VMS (ja/nein)
- Mittlere Häufigkeit der milden, moderaten und schweren VMS
- Mittlere Häufigkeit der moderaten und schweren VMS
- Moderate bis schwere VMS (<35/≥35)
- Insomnia Severity Index (ISI)
- Bluthochdruck in der Anamnese
- Hysterektomie in der Anamnese
- Oophorektomie in der Anamnese
- Uterus-Leiomyoms in der Anamnese
- Anzahl der Schwangerschaften
- Anzahl der Geburten
- Dauer der Amenorrhö
- Anzahl der Patientinnen, die nicht für eine Hormontherapie in Frage kommen.

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

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität (ohne Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet)
- Morbidität
  - Häufigkeit vasomotorischer Symptome (mittels HFDD)
  - Schweregrad vasomotorischer Symptome (mittels HFDD)
  - Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen (mittels HFDD)

- Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen (mittels HFDD)
- Allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b
- Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI
- Schlafqualität gemessen anhand des PSQI
- Depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II
- Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

· Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL/ MENQOL-I

· Verträglichkeit und Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

- Gesamtraten der UE, SUE, UE nach Schweregrad, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und Todesfällen aufgrund von UE
- UE, SUE, UE nach Schweregrad und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse
- UE nach SOC und PT

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

Mortalität

Operationalisierung

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

Morbidität

Vasomotorische Symptome (Häufigkeit)

Operationalisierung

In den Zulassungsstudien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA wurden die Häufigkeit der VMS von den Patientinnen zweimal täglich mithilfe eines elektronischen Tagebuchs erfasst. Neben der Anzahl der milden, moderaten und schweren Hitzewallungen, die tagsüber und nachts aufgetreten sind, wurden morgens die Anzahl der nächtlichen

Aufwachphasen sowie die durch Hitzewallungen verursachten Schlafstörungen dokumentiert. Zusätzlich zur Einführung standen den Patientinnen jederzeit alle relevanten Informationen zur Verfügung, einschließlich der Definition der Schweregrade von VMS. Sowohl während des Screenings als auch bei Bedarf im Verlauf der Studie wurden die Patientinnen im Umgang mit den Materialen geschult. Während der gesamten Studienlaufzeit wurde zudem technische Unterstützung durch die Studienzentren bereitgestellt [10].

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

Der Endpunkt Vasomotorische Symptome (Häufigkeit) wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA erhoben. Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Mehr als zwei Drittel bis fast 90% der betroffenen Patientinnen erfahren während des Klimakteriums VMS und nächtlichen Schweißausbrüchen und die Mehrheit der Patientinnen empfindet diese Beschwerden als mittelgradig bis stark einschränkend, was sich in einer geringeren Lebensqualität widerspiegelt [14-20]. Zusätzlich können Schlafstörungen, Müdigkeit und allgemeines Unwohlsein auftreten, die psychische Belastungen wie Angstzustände und Depressionen nach sich ziehen können [21-24]. Durch diese Beschwerden können die betroffenen Patientinnen sowohl in ihrer sozialen Rolle als auch im Alltag stark eingeschränkt werden [25].

Eine Reduktion der Häufigkeit von VMS ermöglicht es den Patientinnen ihre Aktivitäten ohne ständige Unterbrechungen fortzusetzen, was sowohl im beruflichen als auch im privaten Bereich zu einer höheren Produktivität führt. Auch die sozialen Interaktionen profitieren davon; weniger Hitzewallungen tragen dazu bei, dass Frauen sich wohler fühlen und aktiver am sozialen Leben teilnehmen können, ohne sich um unangenehme Symptome sorgen zu müssen [5, 26]. Das Schwedische Institut für Gesundheitsökonomie (The Swedish Institute for Health Economics, IHE) schätzt den Produktivitätsverlust durch moderate bis schwere VMS in den nordischen Ländern (Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) auf 2,5-4 Wochen pro postmenopausaler Frau pro Jahr. Das bedeutet, dass die betroffenen Frauen 1-2% der Jahresarbeitszeit abwesend sind und 4-10% der Zeit in ihrer Arbeit beeinträchtigt sind [27]. Auch für Deutschland wurden enorme wirtschaftliche Kosten in einer Höhe von 9,4 Milliarden Euro durch wechseljahresbedingte Auswirkungen, verbunden mit fast 40 Millionen Fehltagen, für das Jahr 2024 geschätzt [28]. Insbesondere belegt die Menopause@work-Erhebung die beachtlichen individuellen beruflichen Konsequenzen wechseljahresbedingter Auswirkungen am Arbeitsplatz [28].

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die psychische Gesundheit. Häufige VMS sind oft mit erhöhten Stress- und Angstlevels verbunden [29, 30]. Eine Reduktion der Symptome kann

helfen, psychische Belastungen zu verringern und das emotionale Wohlbefinden zu fördern. Darüber hinaus können häufige Hitzewallungen die nächtliche Schlafqualität erheblich beeinträchtigen [31, 32], was zu Müdigkeit, Erschöpfung, Stimmungsschwankungen und Reizbarkeit, sowie Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, Depressionen, Herzinfarkt und Schlaganfall und einem allgemeinen Rückgang der Lebensqualität führt [33-35]. Eine Reduktion der Häufigkeit von VMS kann somit auch dazu beitragen, den Schlaf zu verbessern und die allgemeine Gesundheit zu fördern [5].

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

Vasomotorische Symptome (Schweregrad)

Operationalisierung

In den Zulassungsstudien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA wurde der Schweregrad der VMS von den Patientinnen zweimal täglich elektronisch mithilfe eines elektronischen Tagebuchs (HFDD) erfasst. Neben der Anzahl der milden, moderaten und schweren Hitzewallungen, die tagsüber und nachts aufgetreten sind, wurden morgens die Anzahl der nächtlichen Aufwachphasen sowie die durch Hitzewallungen verursachten Schlafstörungen dokumentiert. Zusätzlich zur Einführung standen den Patientinnen jederzeit alle relevanten Informationen zur Verfügung, einschließlich der Definition der Schweregrade von VMS. Sowohl während des Screenings als auch bei Bedarf im Verlauf der Studie wurden die Patientinnen im Umgang mit den Materialen geschult. Während der gesamten Studienlaufzeit wurde zudem technische Unterstützung durch die Studienzentren bereitgestellt [10].

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

Der Endpunkt Vasomotorische Symptome (Schweregrad) wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA erhoben. Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Mehr als zwei Drittel bis fast 90% der betroffenen Patientinnen erfahren während des Klimakteriums VMS und nächtlichen Schweißausbrüchen und die Mehrheit der Patientinnen empfindet diese Beschwerden als mittelgradig bis stark einschränkend, was sich in einer geringeren Lebensqualität widerspiegelt [14-20]. Es existieren verschiedene Definitionen für den Schweregrad mit den entsprechenden Konsequenzen von Hitzewallungen für die

Patientinnen. Gemäß den gängigen Definitionen, die für die FDA und EMA relevant sind, wird in drei Schweregrade unterteilt [36, 37]:

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

Diese Symptome können für die Betroffenen sehr unangenehm sein und ihre Lebensqualität erheblich beeinträchtigen [5, 21-24, 38-40]. Besonders die moderaten und schweren Formen der Hitzewallungen sind einschränkend, da sie die Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen, stark beeinträchtigen. Bei moderaten Hitzewallungen können Betroffene zwar ihre Aktivitäten fortsetzen, müssen aber häufiger Pausen einlegen, um sich abzukühlen, was grundsätzlich zu Unterbrechungen im Alltag führt. Bei schweren Hitzewallungen ist die Einschränkung noch gravierender, da die Betroffenen gezwungen sind, ihre Aktivitäten vollständig zu stoppen. Diese Unterbrechungen wirken sich nicht nur negativ auf die Produktivität aus, sondern können auch Gefühle von Isolation und Frustration hervorrufen [21-24]. Zusätzlich können Schlafstörungen, Müdigkeit und allgemeines Unwohlsein auftreten, die psychische Belastungen wie Angstzustände und Depressionen nach sich ziehen können [21-24]. Durch diese Beschwerden können die betroffenen Patientinnen sowohl in ihrer sozialen Rolle als auch im Alltag stark eingeschränkt werden [25].

Eine Reduktion des Schweregrads verbleibender Hitzewallungen ist entscheidend, da sie die Intensität der Symptome verringert und somit das tägliche Leben der betroffenen Frauen weniger beeinträchtigt. Mildere Hitzewallungen ermöglichen es den Frauen, ihre Aktivitäten weiterhin ohne häufige Unterbrechungen durchzuführen, was zu einer höheren Lebensqualität und Produktivität führt. Damit übereinstimmend zeigte eine Analyse unter menopausalen Frauen aus Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien und Großbritannien, dass der Grad der Beeinträchtigung von Arbeit und allgemeinen Aktivitäten durch VMS mit dem Schweregrad der Symptome anstieg. Insbesondere waren schwere VMS mit erhöhter VMS-bedingter Abwesenheit in der Arbeit sowie erhöhter Beeinträchtigung allgemeiner Aktivitäten assoziiert, während eine erhöhte Beeinträchtigung während der Arbeit wiederum mit schweren und moderaten VMS einherging [41]. Darüber hinaus kann eine Verringerung des Schweregrads auch das emotionale Wohlbefinden fördern, da weniger belastende Symptome zu weniger Stress und einer besseren psychischen Gesundheit beitragen. Diese Befunde verdeutlichen, dass bereits eine partielle Reduktion der Schwere von moderaten und schweren Hitzewallungen eine wesentliche Verbesserung für ihren Alltag bedeutet und eine erhebliche Relevanz für die betroffenen Frauen besitzt. Zudem gehen insbesondere schwere VMS auch mit vermehrten Schlafstörungen und schlafbezogenen Beeinträchtigungen sowie schlechterer Schlafqualität einher und sind in der Folge mit größeren Beeinträchtigung von Tagesaktivitäten und arbeitsbezogener Produktivität assoziiert [42]. Auch vor dem Hintergrund zeigt sich, dass bereits eine partielle Reduktion des Schweregrads der Hitzewallungen, beispielsweise von

schweren auf überwiegend moderate Hitzewallungen, für die Patientinnen oft bereits erhebliche Verbesserungen mit sich bringt, da dies für die Frauen bedeutet, dass ihre Alltagsaktivitäten nicht mehr unterbrochen werden müssen.

Daher ist die Berücksichtigung der VMS-Schweregrade zusätzlich zur Reduktion der VMS-Häufigkeit bei der Nutzenbewertung von Therapien, wie im Fall von Elinzanetant, entscheidend, um Fortschritte in der Behandlung von Hitzewallungen angemessen zu erfassen. Die Darstellung der Reduktion des VMS-Schweregrads als eigenständigen Endpunkt wird daher bei der Bewertung der klinischen Relevanz aus Sicht von Bayer als sinnvoll erachtet.

Insgesamt hat die Reduktion des Schweregrads von VMS das Potenzial, Frauen zu einem aktiveren, erfüllteren und gesünderen Leben zu verhelfen und ist damit als höchst patientenrelevant einzustufen. Die Patientenrelevanz von Hitzewallungen wurde vom G-BA in der Indikation moderater bis schwerer VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, im Beratungsgespräch am 12. Februar 2025 bestätigt [8].

Endpunkte zur Bewertung der Schlafstörungen, Schwere der Schlaflosigkeit und Schlafqualität

VMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD

Operationalisierung

Mit Hilfe des HFDD wurde die Anzahl der nächtlichen Aufwachphasen durch Hitzewallungen sowie deren Schweregrad dokumentiert (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1), somit kann durch das HFDD der Zusammenhang der Aufwachphasen zu den VMS hergestellt werden.

Der Endpunkt VMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA erhoben. Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

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

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

Operationalisierung

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

Schlafstörungen anhand des PROMIS-SD-SF 8b wurden in den Studien OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA erhoben.

Patientenrelevanz

Vermehrte Schlafstörungen und schlechtere Schlafqualität gehen mit größerer Beeinträchtigung von Tagesaktivitäten und arbeitsbezogener Produktivität einher [42]. Der Schweregrad von VMS korreliert dabei signifikant mit dem Schweregrad der auftretenden Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen [5]. Zudem berichten viele Frauen von sehr belastenden Schlafstörungen, die offenbar weitgehend unabhängig von der Belastung durch VMS auftreten [43]. Neue Studien lassen jedoch auch einen wichtigen, direkten Einfluss der Östrogen-abhängigen Prozesse auf Schlafstörungen (während der Menopause) vermuten [4]. Eine NK1-Rezeptor-Blockade sollte demnach direkt und unabhängig von Verbesserungen der nächtlichen VMS zu einer verbesserten Schaltqualität führen.

Durch die anhaltenden Symptome können sich dauerhafte Beeinträchtigungen des Schlafverhaltens und der Schlafqualität, anhaltende Müdigkeit und ein allgemeines Unwohlsein entwickeln, die zu psychischen Beeinträchtigungen wie Angstzuständen und Depressionen sowie langfristigen gesundheitlichen Schäden führen können [21-24]. Diese Beschwerden können die betroffenen Patientinnen erheblich in ihrer sozialen Rolle und im Alltag einschränken [25]. Die beständigen Schlafstörungen können mit einer Vielzahl von gesundheitsschädlichen Folgen in Verbindung gebracht werden, darunter einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, Depressionen, Herzinfarkt und Schlaganfall [44].

Schwere der Schlaflosigkeit (ISI-Score)

Operationalisierung

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

Der Endpunkt Schweregrad der Schlafstörungen anhand des Insomnia Severity Index (ISI) wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2 und NIRVANA erhoben. Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu finden.

Patientenrelevanz

Vermehrte Schlafstörungen und schlechtere Schlafqualität gehen mit größerer Beeinträchtigung von Tagesaktivitäten und arbeitsbezogener Produktivität einher [42].

Die anhaltenden Symptome beeinträchtigen die nächtliche Regeneration und äußern sich tagsüber in Müdigkeit, verminderter Konzentrationsfähigkeit, erhöhter Reizbarkeit und

eingeschränkter Leistungsfähigkeit. Chronischer Schlafmangel kann zusätzlich psychische Belastungen wie Angst und depressive Symptome verstärken. Wiederholte nächtliche Unterbrechungen reduzieren zudem die subjektive Schlafqualität und zwingen viele Betroffene zu Anpassungen im Tagesablauf, was soziale Aktivitäten und Lebenszufriedenheit beeinträchtigt.

Schlafqualität anhand des PSQI

Operationalisierung

Der PSQI ist ein standardisierter Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung der Schlafqualität über einen Zeitraum von einem Monat. Seit seiner Entwicklung im Jahr 1989 an der Universität Pittsburgh [45] hat er sich als zuverlässiges Instrument in Forschung und klinischer Praxis etabliert. Der PSQI dient der Identifikation und Schweregradbewertung von Schlafstörungen sowie der Überprüfung von Therapieeffekten und stellt damit ein wichtiges Instrument zur Beurteilung der Schlafqualität dar. Der PSQI besteht aus 19 Einzelitems, aus denen sieben Subskalen (Komponenten) berechnet werden: subjektive Schlafqualität, Einschlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Einsatz von Schlafmedikation sowie Tagesschläfrigkeit bzw. funktionelle Beeinträchtigung am Tage. Die Summe der Punktwerte dieser sieben Komponenten ergibt den globalen Gesamtscore zur Beurteilung der Schlafqualität [45].

Der Endpunkt Schlafqualität anhand des PSQI wurde in der Studie SWITCH-1 erhoben. Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Der PSQI ist ein validiertes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität über einen Zeitraum von vier Wochen. Da Schlafstörungen erhebliche Auswirkungen auf das körperliche und psychische Wohlbefinden sowie auf die Alltagsfunktionalität haben, stellt die Schlafqualität einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der PSQI berücksichtigt mehrere alltagsnahe Dimensionen der Schlafqualität und erfasst damit Aspekte, die für Betroffene unmittelbar relevant sind. Durch seine einfache Handhabung und gute Verständlichkeit eignet sich der PSQI sowohl für den Einsatz in der klinischen Praxis als auch in der Forschung. Darüber hinaus ermöglicht er die Erhebung von Veränderungen im zeitlichen Verlauf, etwa im Rahmen therapeutischer Interventionen, und trägt somit zur Beurteilung der Wirksamkeit aus Sicht der Patientin bei. Der PSQI stellt somit ein wichtiges Instrument zur Erfassung eines patientenrelevanten Endpunkts dar.

Hitzewallungen stellen ein zentrales Symptom des klimakterischen Übergangs dar und sind in vielfacher Hinsicht mit Störungen von Schlaf und Schlafqualität assoziiert (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1). Der Einfluss kann dabei sowohl direkt, über physiologische Mechanismen, als auch indirekt, über psychische und verhaltensbezogene Faktoren, vermittelt werden.

Direkt wirken Hitzewallungen durch die akute Aktivierung thermoregulatorischer Prozesse [46]. Während des Schlafs ist die Absenkung der Körperkerntemperatur eine wesentliche Voraussetzung für die Schlafinduktion und -stabilisierung. Hitzewallungen mit nachfolgendem

Schwitzen und häufig begleitendem Herzklopfen führen zu vermehrtem nächtlichem Erwachen und erschweren das Wiedereinschlafen. Indirekt tragen psychologische und verhaltensbezogene Faktoren zur Verschlechterung der Schlafqualität bei. Zudem sind die subjektive Belastung durch wiederholtes Schwitzen sowie erhöhte nächtliche Wachsamkeit weitere Störfaktoren. Chronische Schlafdefizite wirken wiederum auf emotionaler Ebene, indem sie Reizbarkeit und depressive Symptome begünstigen, was die Wahrnehmung der Hitzewallungen verstärken und so einen sich gegenseitig verstärkenden Kreislauf in Gang setzen kann.

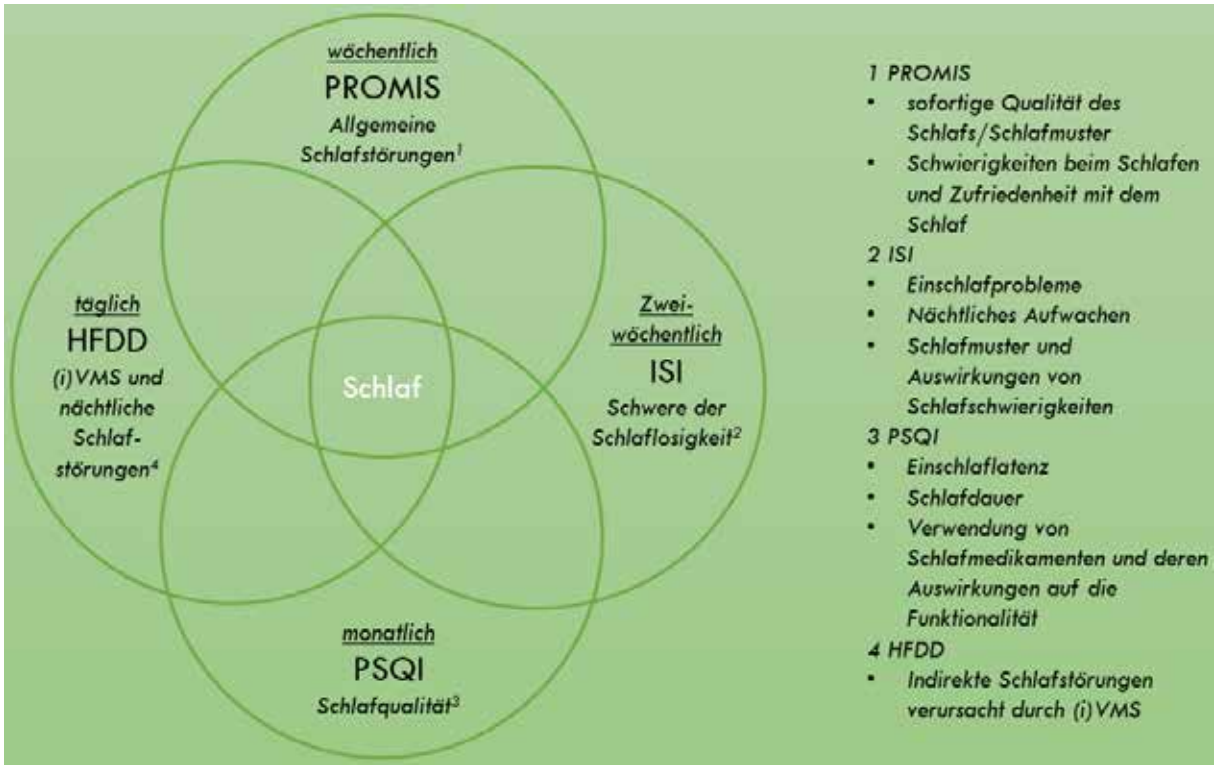

Abbildung 1: Umfassende Messinstrumente zur Erfassung der mehrdimensionalen Auswirkungen von (i)VMS auf den Schlaf: Aussagekraft entfaltet sich im Zusammenspiel seiner Facetten

HFDD: Hot Flush Daily Diary; ISI: Insomnia Severity Index; (i)VMS: (Induzierte) vasomotorische Symptome PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

Abbildung nach [47].

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

Die Instrumente HFDD (tägliche Erfassung), PROMIS (wöchentlich), ISI (zweiwöchiger Zeitraum) und PSQI (vierwöchiger Zeitraum) sollten daher unbedingt komplementär nebeneinander berücksichtigt werden, da sie sowohl unterschiedliche zeitliche Perspektiven auf das Schlafverhalten abbilden als auch die direkte oder indirekte Beeinflussung des Schlafs und der Schlafqualität erfassen. Somit kann ein umfassenderes, differenziertes Bild der schlafbezogenen Symptomatik ermöglicht werden. Die Kombination kurzfristiger und längerer Erfassungszeiträume erlaubt es, sowohl tagesaktuelle Schwankungen als auch längerfristige Veränderungen genauer zu erfassen.

Die Patientenrelevanz von Schlafstörungen und schlafbezogenen Beeinträchtigungen wurde bereits in der Indikation moderater bis schwerer VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, vom G-BA bestätigt [48].

Für die Studien OASIS-1, OASIS-2 und NIRVANA wurde zusätzlich noch der Patient Global Impression (PGI) erhoben. Die PGI dient der Erfassung des subjektiv wahrgenommenen Schweregrads des Krankheitszustands durch die Patientin (PGI-S) sowie der von ihr berichteten Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn (PGI-C). Diese sind für diese Nutzenbewertung jedoch nicht relevant und sind im Anhang 4-G zu finden.

Depressive Symptome (BDI-II)

Operationalisierung

Zur Bewertung der psychischen Gesundheit und depressiver Symptome wurde in den vorliegenden Studien der BDI-II herangezogen. Als validiertes, krankheitsunabhängiges Instrument eignet sich der BDI-II zur Erfassung von Depression [49]. Der BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsinstrument und besteht aus 21 Items zur Beurteilung der Schwere einer Depression in den vergangenen zwei Wochen. Die 21 Items beziehen sich dabei auf verschiedene depressive Symptome (u. a. Traurigkeit, Pessimismus, Verlust der Freude, Selbstablehnung, Suizidgedanken oder -wünsche, Interessen- und Energieverlust).

Der Endpunkt Depressive Symptome anhand des BDI-II wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1 und OASIS-2 erhoben. Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Ein Großteil der Frauen erfahren während der Wechseljahre zunehmend Stimmungsschwankungen, ungewöhnliche Reizbarkeit, depressive Symptome bis hin zu Depressionen was insbesondere in den hormonellen Schwankungen, i.e. Schwankungen des Östradiolspiegels und des Ausfalls des Progesterons, begründet ist [50-52]. Stimmungsschwankungen in den Wechseljahren sind individuell und äußern sich bei jeder Frau anders. Zu den häufigsten Symptomen zählen dabei innere Anspannung, Unzufriedenheit und negative Selbstwahrnehmung, Erschöpfung und Antriebslosigkeit, Nervosität, Launenhaftigkeit, Ängstlichkeit, Gereiztheit oder Aggressivität. Studien zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit Depressionen zu erleiden dabei auf eine Reihe von Faktoren zurückgeführt werden kann, darunter Beschwerden durch somatische Symptome im Zusammenhang mit dem

Übergang (insbesondere VMS), psychosoziale Stressoren, unzureichende soziale Unterstützung, Gesundheitsverhalten, Lebensstil, soziodemografische Merkmale und klinische Depressionen in der Vorgeschichte [50]. Depressive Symptome, Depressionen und Ängste sind häufige Symptome, welche Frauen in den Wechseljahren stark in ihrem Alltag und ihrer sozialen Rolle einschränken. Die Erfassung mittels des BDI-II ist daher als patientenrelevant einzustufen.

Der G-BA hat den BDI-II in verschiedenen Indikationen im Rahmen von Nutzenbewertungen berücksichtigt [53, 54].

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Operationalisierung

Die EQ-5D VAS ist ein standardisierter, validierter und anerkannter Fragebogen zur Erfassung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes und Messung der krankheitsübergreifenden Lebensqualität [55, 56]. Das Messinstrument besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala. Im ersten Teil beantworten die Patientinnen Fragen zu den fünf Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Im zweiten Teil quantifizieren die Patientinnen ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer VAS. Die VAS ist hierbei eine von 0 bis 100 reichende, vertikale Skala (=schlechtester vorstellbarer Zustand, 100=bester vorstellbarer Zustand) zur Erfassung des Gesundheitszustandes.

Der Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wurde in den Studien OASIS-1 und OASIS-2 erhoben. Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 zu finden.

Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand ist von direkter und hoher Relevanz, da er Aufschluss darüber gibt, wie das derzeitige Befinden einer Patientin ist. Somit bezieht sich der Gesundheitszustand nicht nur auf die rein physischen Funktionsebenen, sondern wird um die psychische und soziale Komponente erweitert. Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit einer Patientin entsprechend ihrer eigenen Beurteilung dar. Im Sinne der Berücksichtigung des Gesundheitszustandes der Patientinnen im Rahmen der Nutzenbewertung ist EQ-5D VAS ein patientenrelevanter Endpunkt. Der G-BA hat in mehreren Verfahren die EQ-5D VAS als validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Messung des Gesundheitszustandes anerkannt [57-59].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität (MENQOL/MENQOL-I)

Operationalisierung

Der MENQOL/MENQOL-I-Fragebogen erfasst die Lebensqualität anhand von 29 Items bzw. 32 Items, die das Auftreten von Wechseljahresbeschwerden wie zum Beispiel VMS, sowie

induzierte VMS und deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vergangenen Woche bzw. im vergangenen Monat bewerten [60]. Die Items bewerten vier Bereiche der Symptome und Funktionsfähigkeit: VMS, psychosoziale Funktionsfähigkeit, körperliche Funktionsfähigkeit und sexuelle Funktionsfähigkeit. Für jedes Item gibt die Patientin an, ob sie das Symptom erlebt hat (ja/nein). Wenn sie Ja auswählen, bewerten sie anhand einer sechsstufigen verbalen Deskriptorskala, wie sehr sie von dem Symptom gestört wurden, mit Antwortoptionen von 0 "überhaupt nicht gestört" bis 6 "extrem gestört". Basierend auf den einzelnen Antworten werden Item-Scores, Domain-Scores und ein MENQOL/MENQOL-I-Gesamtscore berechnet. Höhere Werte weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung hin.

Der Endpunkt Lebensqualität anhand des MENQOL/MENQOL-I wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2 und OASIS-3 erhoben. Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Der MENQOL wird häufig in klinischen Studien zu Wechseljahresbeschwerden eingesetzt [61]. Im Beratungsgespräch empfahl der G-BA die Nutzung eines krankheitsspezifischen Fragebogens zur Bewertung der Lebensqualität [8]. Die krankheitsspezifische Lebensqualität, gemessen anhand des MENQOL, wurde bereits vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt im AWG anerkannt [48].

Verträglichkeit und Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

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

Folgende Gesamtraten wurden berichtet:

- Jegliche UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- Todesfällen aufgrund von UE
- Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

- UE, die zum Therapieabbruch führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Hinzu kamen häufige UE nach SOC nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und PT nach MedDRA.

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

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten. In § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanter therapeutischer Effekt genannt [9, 62, 63].

Primäre statistische Auswertungen

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)

In der Studie SWITCH-1 schließt das FAS alle randomisierten Patientinnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon welche Behandlung sie erhalten haben, und für die Daten zu VMS für mindestens sieben Tage nach Behandlung vorliegen.

In den Studien OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA schließt das FAS alle randomisierten Patientinnen ein.

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

Safety Analysis Set (SAF)

In den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA schließt das SAF alle randomisierten Patientinnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

Die Zielpopulation umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren VMS, die für eine HT nicht geeignet sind oder sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine HT entschieden haben. Für Patientinnen, die für eine HT geeignet sind und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung dafür entscheiden, gilt der medizinische Bedarf als gedeckt. Diese Teilpopulation wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Stetige Analysen

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

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

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

In den Studien wurde jedoch ein deutlich umfangreicherer Datensatz erhoben, da Daten z. B. zu VMS bis Woche 12 täglich dokumentiert wurden. Vor diesem Hintergrund wurden für die AMNOG-Analysen alle verfügbaren Daten bis Woche 12 (bzw. bis Woche 50 in der Studie OASIS-3) kontinuierlich in das Modell einbezogen, sofern ein Baseline-Wert und mindestens ein Postbaseline-Wert bis zum letzten Erhebungszeitpunkt vorlagen. Auf Imputationsverfahren wurde dabei verzichtet. Die Kovariablen und die Modellstruktur entsprachen der präspezifizierten Analyse; lediglich die Einbindung der Zeitvariable erfolgte in den AMNOG-Analysen stetig anstelle der kategorialen Einbindung einzelner Wochen. Diese Vorgehensweise der Einbindung aller verfügbaren Daten wird als zweckmäßiger angesehen, da es keinen Informationsverlust verursacht.

Binäre Analysen

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

Ereigniszeit-Analysen

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

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode

mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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

Mittels Meta-Analyse lassen sich die Ergebnisse mehrerer Studien zusammenfassen, wodurch eine verbesserte Aussagekraft gegenüber Einzelstudien erzielt werden soll. Voraussetzung für die meta-analytische Zusammenfassung einzelner Studien ist eine aus medizinischer wie auch methodischer Sicht hinreichende Vergleichbarkeit der Einzelstudien.

Für die Nutzenbewertung relevante Studien werden mittels Meta-Analyse auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) zusammengefasst, sofern die genannten Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung gegeben sind. Weiterhin wird die statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zur Bewertung der Vergleichbarkeit der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien herangezogen.

Die Analysen erfolgen auf Basis von Modellen mit festen Effekten. Die in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen statistischen Auswertungen werden für die meta-analytische Zusammenfassung der IPD aus den Einzelstudien herangezogen und entsprechend angepasst. Demnach werden in Abhängigkeit vom betrachteten Endpunkt stetige, binäre oder Ereigniszeit-Analysen durchgeführt, wobei das für die jeweilige Analyse heranzuziehende Modell um die Kovariate Studie erweitert wird. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse erfolgt anhand von Forest-Plots.

Zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien werden Interaktionstest durchgeführt. Hierzu wird das jeweilige Modell mit dem Interaktionsterm Behandlung*Studie ergänzt. Für stetige Endpunkte erfolgte die Analyse im Rahmen eines MMRM, für binäre Endpunkte mittels generalisierter linearer Modelle (GLM) und für Ereigniszeitanalysen anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein statistisch signifikanter Interaktionsterm weist auf eine Heterogenität der Behandlungseffekte zwischen den Studien hin. Bei nicht bedeutsamer statistischer Heterogenität (p-Wert des Interaktionstests ≥0,05) werden für den entsprechenden Endpunkt die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Im Fall bedeutsamer statistischer Heterogenität (p-Wert des Interaktionstests <0,05) wird geprüft, ob diese durch inhaltliche oder methodische Unterschiede zwischen den Studien erklärbar ist. Sofern die Heterogenität nicht plausibel erklärbar ist, wird auf die inhaltliche Interpretation eines gepoolten Gesamtschätzers verzichtet. Der gepoolte Effekt wird ausschließlich aus Transparenzgründen dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Im Allgemeinen dienen Sensitivitätsanalysen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren, wie z. B. der Wahl der Analysepopulation, des statistischen Modells oder der Stratifizierung statistischer Modelle. Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen der in dieser Nutzenbewertung berücksichtigten Studien (SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA) durchgeführt wurden, bestätigen die Robustheit der Ergebnisse und sind in den Studienberichte zu finden. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden neben der Gesamtzahl aller unerwünschten Ereignisse auch die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (PT Östrogenmangel, PT menopausale Symptome, PT nächtliche Schweißausbrüche, PT Hitzegefühl, PT Hitzewallung und PT Wärmegefühl) als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den

verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen dienen der Überprüfung der Konsistenz der Behandlungseffekte über potenzielle Effektmodifikatoren hinweg. Die in Tabelle 4-7 aufgeführten Subgruppen werden im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

Tabelle 4-7: Relevante Subgruppen

Subgruppe	**Subgruppenkategorien/Stratifizierungsfaktoren**
Geografische Region[q]	Nordamerika Rest der Welt
Durchschnittliche wöchentliche Häufigkeit moderater bis schwerer Hitzewallungen in den 14 Tagen vor Screening[b]	<35 ≥35-<50 ≥55
a: in der Studie SWITCH-1 ist der Stratifizierungsfaktor Nordamerika vs. Europa, in der Studie NIRVANA wurde die Subgruppe ebenfalls mit Nordamerika vs. Europa kategorisiert. b: Nur in Studie NIRVANA durchgeführt, da dies die Stratifizierungsvariable war.	

Gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung werden die vom G-BA geforderten Subgruppenanalysen dargestellt. War eine Subgruppenanalyse nur in einer Studie

präspezifiziert und gefordert, wurde die Analyse, soweit sinnvoll umsetzbar, auch für die anderen Studien implementiert, um eine konsistente Ergebnisdarstellung zu gewährleisten. Stratifizierungsfaktoren wurden ebenfalls berücksichtigt. In den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2 und OASIS-3 wurden jeweils nach Region stratifiziert. In der Studie NIRVANA war der Stratifizierungsfaktor die durchschnittliche wöchentliche Häufigkeit moderater bis schwerer Hitzewallungen in den 14 Tagen vor Screening.

Die Subgruppe Geschlecht wurde in den vorliegenden Studien nicht untersucht, da nur weibliche Patientinnen in die Studien eingeschlossen wurden. Eine Subgruppe gemäß Alter war nicht vorgesehen, da ausschließlich Patientinnen im Alter zwischen 40 und 65 Jahren eingeschlossen wurden. Daraus ergibt sich keine medizinische oder inhaltlich sinnvolle Betrachtung der Subgruppe nach Alter. Zusätzlich werden potenzielle geografische Unterschiede durch die Subgruppe Region untersucht. Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wird darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patientinnen in den jeweiligen resultierenden Subgruppenkategorien zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten ist. Die Auswertung der Krankheitsschwere im Rahmen einer Subgruppenanalyse war nach klinisch sinnvollen Parametern nicht möglich. Obwohl eine partielle Reduktion für Patientinnen von z.B. moderaten oder schweren VMS eine spürbare und relevante Verbesserung darstellt, ist stets eine ganzheitliche Betrachtung erforderlich. Daher kann weder eine Subgruppeneinteilung nach einer Unterscheidung zwischen schweren und moderaten VMS, noch die Festlegung einer bestimmten Anzahl von VMS auf jeden Kontext übertragen werden. Nach deutschen Leitlinien gibt es diesbezüglich außerdem keine Vorgaben [25]. Eine Subgruppenkategorisierung über ein objektivierbares Kriterium ist somit nicht möglich. Für die weiteren gemäß dem Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppen sind keine Effektmodifikationen zu erwarten. Aus diesem Grund wurde nach der aktuellen Modulvorlage auf eine Darstellung verzichtet.

Subgruppenanalysen werden für die Hauptanalyse der jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Für ergänzend dargestellte Endpunkte und Analysen, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Sofern sinnvoll, werden Subgruppen mittels Meta-Analyse auf Basis von IPD ausgewertet. Es werden Analysen für die in Tabelle 4-7 aufgeführten Subgruppen durchgeführt, sofern pro Subgruppenkategorie mindestens zehn Patientinnen umfasst sind und im Falle binärer Daten zusätzlich mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Weiterhin werden Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT nur dann durchgeführt, wenn für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikatoren erfolgte anhand von Interaktionstermen. Der Interaktionsterm wird durch den Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) in dem entsprechenden statistischen Modell (MMRM für stetige Analysen, einem GLM für binäre Analysen und ein Cox-Proportional-Hazard-Modells für Ereigniszeitanalysen) der IPD-Meta-

Analysen berechnet. Die IPD-Meta-Analyse enthält zusätzlich den Faktor Studie. Die Interaktionstests werden jeweils für jedes Merkmal separat durchgeführt. Liegt eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert<0,05) vor, werden für den entsprechenden Endpunkt die Ergebnisse getrennt nach Subgruppenkategorien in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Tritt in der IPD-Meta-Analyse in der Subgruppe Studie eine Heterogenität (p-Wert<0,05) auf, wird die Subgruppenanalyse nicht anhand der IPD-Meta-Analyse dargestellt, sondern auf Basis der einzelnen Studien betrachtet. Alle weiteren Subgruppenanalysen finden sich im Anhang 4-G.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

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

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes‘schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
SWITCH-1	ja	nein[a]	abgeschlossen	Behandlung: 12 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase Nachbeobachtungs-phase: 4 Wochen	**Prüfintervention** Elinzanetant 40/80/**120**/160 mg einmal täglich oral **Vergleichstherapie** Placebo
OASIS-1	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 12 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase	**Prüfintervention** Elinzanetant 120 mg einmal täglich oral

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

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
RELENT-1	ja	nein[a]	abgeschlossen		**Prüfintervention** Elinzanetant 50/100/150/300 mg einmal täglich oral **Vergleichstherapie** Placebo
a: Der Sponsor dieser Studie ist NeRRe Therapeutics Ltd. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

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

Der Informationsstand bezieht sich auf den 19. Januar 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
OASIS-4	Andere Studienpopulation
RELENT-1	Andere Dosierung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei

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

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 19. Januar 2026 durchgeführt. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL ergab insgesamt 145 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=53) verblieben 92 Treffer, die von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß den in Tabelle 4-5 genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet wurden. Auf Ebene der Abstracts wurden 86 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die verbleibenden 6 Treffer wurden im Volltext gesichtet. Es wurden 2 Publikationen ausgeschlossen, somit verblieben 4 relevante Publikationen (siehe Abbildung 2).

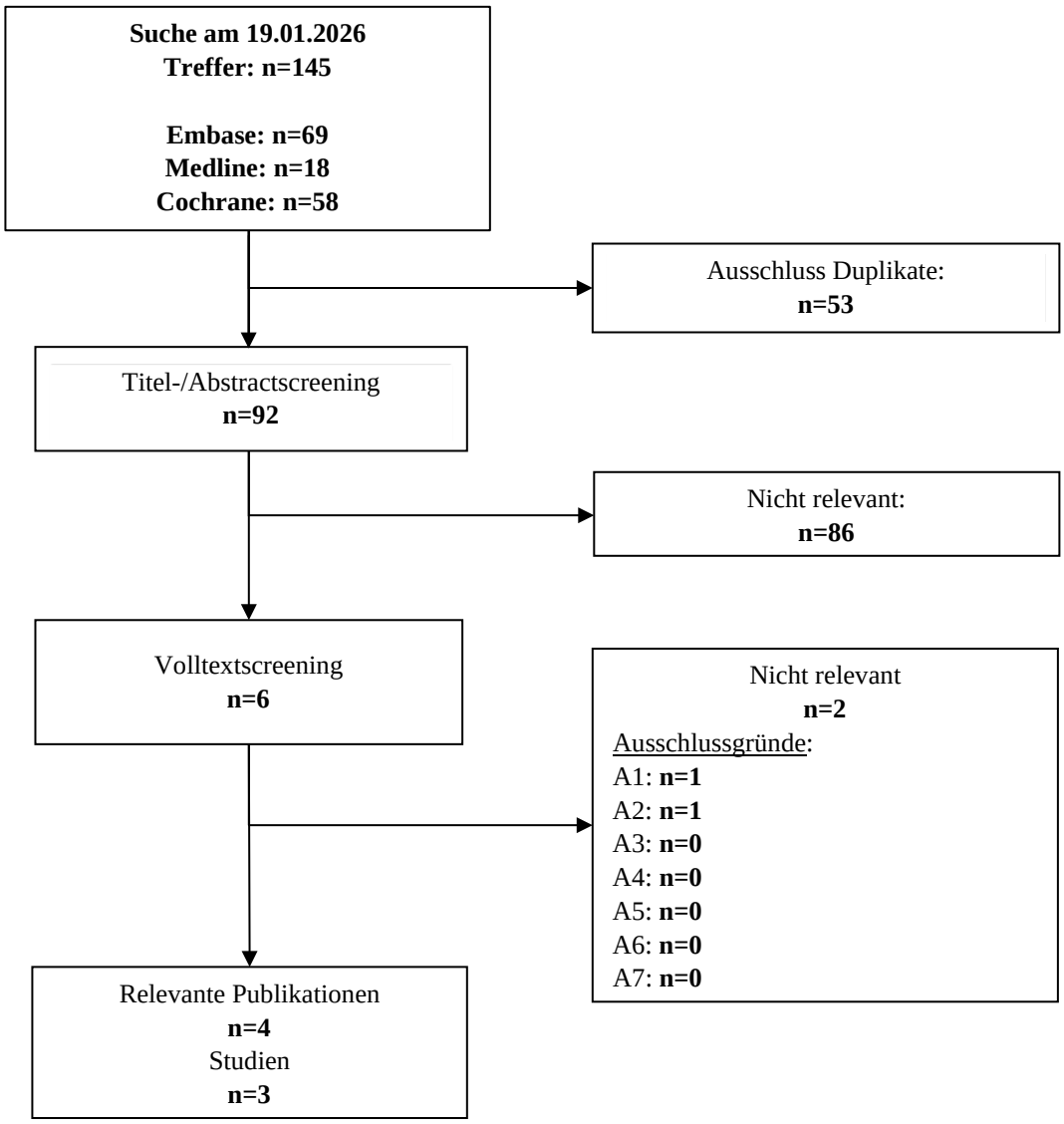

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
SWITCH-1	NCT03596762 [64] EudraCT 2018-002763-26 [65]	ja	ja	abgeschlossen
OASIS-1	NCT05042362 [66] EudraCT 2020-004908-33 [67]	ja	ja	abgeschlossen
OASIS-2	NCT05099159 [68] EudraCT 2020-004855-34 [69]	ja	ja	abgeschlossen
OASIS-3	NCT05030584 [70] EudraCT 2021-000059-38 [71]	ja	ja	abgeschlossen
NIRVANA	NCT06112756 [72] CTIS 2023-504955-28-01 [73]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 19. Januar 2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA erfolgte am 19. Januar 2026 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- SWITCH 1
- SWITCH-1
- SWITCH1
- NCT03596762
- 2018-002763-26
- OASIS 1
- OASIS-1
- OASIS1
- NCT05042362
- 2020-004908-33
- OASIS 2
- OASIS-2
- OASIS2
- NCT05099159
- 2020-004855-34
- OASIS 3

- OASIS-3
- OASIS3
- NCT05030584
- 2021-000059-38
- NIRVANA
- NCT06112756
- 2023-504955-28

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierten Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 oder NIRVANA (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen[a]**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
SWITCH-1	keine	ja	ja	ja
OASIS-1	keine	ja	ja	ja
OASIS-2	keine	ja	ja	ja
OASIS-3	keine	ja	ja	ja
NIRVANA	keine	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 19. Januar 2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
SWITCH-1	ja	nein	ja	ja [74]	ja [64, 65]	nein
OASIS-1	ja	ja	nein	ja [75]	ja [66, 67]	ja [76, 77]
OASIS-2	ja	ja	nein	ja [78]	ja [68, 69]	ja [76, 77]
OASIS-3	ja	ja	nein	ja [79]	ja [70, 71]	ja [80]
NIRVANA	nein	ja	nein	ja [81]	ja [72, 73]	nein

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
SWITCH-1	RCT, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-IIb-Dosisfindungsstudie	Frauen mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten VMS	199 Patientinnen, randomisiert auf fünf Behandlungsarme: Elinzanetant 40 mg (n=31)[a] Elinzanetant 80 mg (n=17)[a] Elinzanetant 120 mg (n=52) Elinzanetant 160 mg (n=52)[a] Placebo (n=47)	Screening: drei Wochen Behandlung: 12 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase Nachbeobachtungs-phase: 4 Wochen	25 Studien-zentren in den Vereinigten Staaten, im Vereinigten Königreich und in Kanada 20.11.2018 – 21.11.2019 Data cut-off[b]: 13.12.2019	**Ko-Primäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 und 12 Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 und 12 **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte** (von Baseline bis Woche 12): Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS/ gesamten VMS Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS/gesamten VMS Responder-Analysen: Anteil der Patientinnen mit Reduktion um ≥80% und ≥50%

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Mittlere Veränderung der Häufigkeit nächtlicher Aufwachphasen Mittlere Veränderung des PSQI-Gesamtscores Mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores Mittlere Veränderung des MENQOL-I-Gesamtscores Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtscores Sicherheit
OASIS-1	RCT, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie	Frauen mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten VMS	396 Patientinnen, randomisiert auf zwei Behandlungsarme: Elinzanetant 120 mg (n=199) Placebo (n=197)	Screening: sechs Wochen Behandlung: 12 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase 14 Wochen nicht kontrollierte Verlängerungsphase mit Elinzanetant Nachbeobachtungsphase: 4 Wochen	89 Studienzentren in den Vereinigten Staaten, Österreich, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Israel, Italien und den Niederlanden 27. 08.2021 – 17.11.2023 Data cut-off[b]: 20.12.2023	**Primäre Endpunkte[c]:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 und 12 Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 und 12 **Key-sekundäre Endpunkte:**

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** (von Baseline bis Woche 12) Mittlere Veränderung der Häufigkeit der gesamten VMS Mittlere Veränderung des Schweregrads der gesamten VMS Responder-Analysen: Anteil der Patientinnen mit Reduktion um ≥80% und ≥50% zu Woche 12 Mittlere Veränderung Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores Mittlere Veränderung im BDI-II Mittlere Veränderung in der EQ-5D VAS Sicherheit **Patientenrelevante explorative Endpunkte:** Anzahl der Patientinnen mit einer mindestens 50%-Verringerung der Häufigkeit von VMS in Woche 12
OASIS-2	RCT, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie	Frauen mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten VMS	400 Patientinnen, randomisiert auf zwei Behandlungsarme: Elinzanetant 120 mg (n=200) Placebo (n=200)	Screening: sechs Wochen Behandlung: 12 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase 14 Wochen nicht kontrollierte Verlängerungsphase mit Elinzanetant Nachbeobachtungsphase: 4 Wochen	95 Studienzentren in den Vereinigten Staaten, Kanada, Tschechische Republik, Deutschland, Italien, Norwegen, Polen, Portugal, Slowakei und Schweiz 29.10.2021 – 10.10.2023	**Primäre Endpunkte[c]:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 und 12 Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 und 12 **Key-sekundäre Endpunkte:**

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					Data cut-off[b]: 03.11.2023	Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** (von Baseline bis Woche 12) Mittlere Veränderung der Häufigkeit der gesamten VMS Mittlere Veränderung des Schweregrads der gesamten VMS Responder-Analysen: Anteil der Patientinnen mit Reduktion um ≥80% und ≥50% zu Woche 12 Mittlere Veränderung Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Mittlere Veränderung des ISI Mittlere Veränderung im BDI-II Mittlere Veränderung in der EQ-5D VAS Sicherheit **Patientenrelevante explorative Endpunkte:** Anzahl der Patientinnen mit einer mindestens 50%-Verringerung der Häufigkeit von VMS in Woche 12
OASIS-3	RCT, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie	Frauen mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten VMS	628 Patientinnen, randomisiert auf zwei Behandlungsarme: Elinzanetant 120 mg (n=313) Placebo (n=315)	Screening: sechs Wochen Behandlung: 52 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase Nachbeobachtungs-phase: 4 Wochen	75 Studien-zentren in den Vereinigten Staaten, Kanada, Belgien, Bulgarien, Dänemark, Finnland, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich 27.08.2021 – 12.02.2024	**Primärer Endpunkt:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 12 **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von VMS von Baseline bis Woche 12 und 50 Mittlere Veränderung des Schweregrads von VMS von Baseline bis Woche 12 und 50

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					Data cut-off[b]: 23.02.2024	Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 und 52 Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 und 52 Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 und 52 Sicherheit
NIRVANA	RCT, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie	Frauen mit Menopause-assoziierten Schlafstörungen	110 Patientinnen, randomisiert auf zwei Behandlungsarme: Elinzanetant 120 mg (n=55) Placebo (n=55)	Screening: sechs Wochen Behandlung: 12 Wochen placebokontrollierte Behandlungsphase Nachbeobachtungs-phase: 4 Wochen	30 Studien-zentren in den Vereinigten Staaten, Kanada, Österreich, Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Deutschland, Spanien 08.11.2023 – 07.11.2024	**Primärer Endpunkt:** Mittlere Veränderung im WASO gemessen anhand des PSG von Baseline zu Woche 4 **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von VMS von Baseline bis Woche 12 Mittlere Veränderung des Schweregrads von VMS von Baseline bis Woche 12

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					Data cut-off[b]: 03.12.2024	Mittlere Veränderung im PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis Woche 12 Mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores von Baseline zu Woche 4 und 12 Sicherheit

a: Diese Behandlungsarme sind für die Nutzenbewertung nicht relevant und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.
b: Die Datenschnitte wurden alle im jeweiligen SAP präspezifiziert und sind so wie geplant durchgeführt worden. Die Datenschnitte erfolgten jeweils gemäß dem CSP / SAP nach Abschluss der Intervention und dem Follow-up aller Patientinnen als finale Datenschnitte, um eine vollständige und valide Auswertung der präspezifizierten Endpunkte zu gewährleisten. Interimsauswertungen waren nicht vorgesehen und wurden nicht durchgeführt
c: Für die Zulassungseinreichung in den USA. Für alle anderen Länder war der primäre Endpunkt die Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schwere VMS von Baseline bis Woche 4 und 12 und der Key-primäre Endpunkt die Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schwere VMS von Baseline bis Woche 4 und 12.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Intervention**	**Kontrollgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
SWITCH-1	Elinzanetant 120 mg, 1-mal täglich, oral (3 x 40 mg Weichkapseln + 1 x Placebo-Kapsel)	Placebo 1-mal täglich, oral (4 Placebo-Kapseln)	Keine Dosisanpassung erlaubt **Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:** <u>Hormontherapien:</u> · vaginale Hormonprodukte (Ringe, Cremes, Gele, einschließlich Dehydroepiandrosteron oder dessen Analoga) ≥1 Woche bevor Screening-Visite 2 · transdermales Östrogen allein oder Östrogen/Progestin-Kombinationspräparate ≥4 Woche bevor Screening-Visite 2 · orales Östrogen (einschließlich selektiver Östrogenrezeptor-Modulatoren) und/oder Progestin-Therapie ≥8 Woche bevor Screening-Visite 2 · intrauterine Progestin-Therapie ≥8 Woche bevor Screening-Visite 2 · ≥3 Monate für Progestin-Implantate und Östrogen-Monotherapie als injizierbares Arzneimittel ≥3 Monate bevor Screening-Visite 2 · Östrogen-Pellet-Therapie oder Progestin-Injektionstherapie ≥6 Monate bevor Screening-Visite 2 <u>Weitere nicht-hormonelle Therapien:</u> Nicht-hormonelle verschreibungspflichtige Medikamente oder freiverkäufliche/ kräutermedizinische Medikamente während der gesamten Studie (es sei denn diese waren stabil und wurden für eine andere Erkrankung z. B. neuropathische Schmerzen, Depression verschrieben) <u>Weitere Therapien:</u> - bekannte CYP3A4-Substrate in einem engen therapeutischen Bereich - starke oder moderate CYP3A4-Inhibitoren - moderate oder starke CYP3A4-Induktoren - bekannte P-Glykoprotein-Inhibitoren

Studie	**Intervention**	**Kontrollgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			- Digoxin
OASIS-1	Elinzanetant 120 mg, 1-mal täglich, oral (2 x 60 mg Weichkapseln)	Placebo 1-mal täglich, oral (2 Placebo-Kapseln)	Keine Dosisanpassung erlaubt **Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:** <u>Hormontherapien:</u> - vaginale Hormonpräparate (z. B. Ringe, Cremes, Gele und Einlagen): ≥4 Wochen bevor Baseline - transdermale Östrogen- oder Östrogen/Gestagen-Produkte: ≥4 Wochen bevor Baseline - orale Östrogen- und/oder Gestagentherapien, elektiver Östrogenrezeptor-Modulator, intrauterine Gestagentherapien: ≥8 Wochen bevor Baseline - Progestin-Implantate und Östrogen-Monotherapie als injizierbare Arzneimitteltherapie und adjuvante endokrine Therapien (z. B. Tamoxifen, Aromatasehemmer, GnRH-Analoga) ≥12 Wochen bevor Baseline - Östrogen-Pellet-Therapie oder Gestagen-Injektionstherapie ≥24 Wochen bevor Baseline <u>Weitere nicht-hormonelle Therapien:</u> (≥4 Wochen bevor Baseline): - Antidepressiva mit Wirkung auf vasomotorische Symptome - freiverkäufliche/pflanzliche Behandlungen einschließlich traditioneller chinesischer Medizin zur Behandlung von Wechseljahrbeschwerden - Oxybutynin/Oxybutynin-Hydrochlorid <u>Weitere Therapien:</u> - CYP3A4-Substrate in einem engen therapeutischen Bereich (z. B: Alfentanil, Astemizol, Cisaprid, …) ≥1 Woche bevor Baseline - starke oder moderate CYP3A4-Inhibitoren ≥4 Wochen bevor Baseline - Starke (oder moderate) Induktoren von CYP3A4 ≥4 Wochen bevor Baseline - P-Glykoprotein-Inhibitoren ≥1 Woche bevor Baseline

Studie	**Intervention**	**Kontrollgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			- P-Glykoprotein-Substrate in einem engen therapeutischen Bereich (Digoxin)
OASIS-2	Elinzanetant 120 mg, 1-mal täglich, oral (2 x 60 mg Weichkapseln)	Placebo 1-mal täglich, oral (2 Placebo-Kapseln)	Keine Dosisanpassung erlaubt **Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:** siehe OASIS-1
OASIS-3	Elinzanetant 120 mg, 1-mal täglich, oral (2 x 60 mg Weichkapseln)	Placebo 1-mal täglich, oral (2 Placebo-Kapseln)	Keine Dosisanpassung erlaubt **Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:** siehe OASIS-1 mit Ausnahme bei den „Weitere nicht-hormonelle Therapien“: Studienteilnehmerinnen durften weiterhin Antidepressiva und rezeptfreie Arzneimittel einnehmen (siehe unten), wenn die Dosis seit mindestens 4 Wochen stabil ist und voraussichtlich für die Dauer der Studie stabil blieb. Allerdings musste das Arzneimittel ausschließlich zur Behandlung einer anderen Erkrankung (z. B. neuropathische Schmerzen, Depression) verschrieben worden sein. Die Teilnehmerinnen durften während der Studie nicht mit diesen Medikamenten beginnen: - Antidepressiva mit Wirkung auf vasomotorische Symptome - freiverkäufliche/pflanzliche Behandlungen einschließlich traditioneller chinesischer Medizin zur Behandlung von Wechseljahrbeschwerden - Oxybutynin/ Oxybutynin-Hydrochlorid
NIRVANA	Elinzanetant 120 mg, 1-mal täglich, oral (2 x 60 mg Weichkapseln)	Placebo 1-mal täglich, oral (2 Placebo-Kapseln)	Keine Dosisanpassung erlaubt **Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:** <u>Hormontherapien:</u> - vaginale Hormonpräparate (z. B. Ringe, Cremes, Gele und Einlagen): ≥4 Wochen bevor Screening - transdermale Östrogen- oder Östrogen/Gestagen-Produkte: ≥4 Wochen bevor Screening

Studie	**Intervention**	**Kontrollgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			- orale Östrogen- und/oder Gestagentherapien, elektiver Östrogenrezeptor-Modulator: >8 Wochen bevor Screening - Progestin-Implantate und Östrogen-Monotherapie als injizierbare Arzneimitteltherapie und adjuvante endokrine Therapien (z. B. Tamoxifen, Aromatasehemmer, GnRH-Analoga) ≥12 Wochen bevor Screening - Östrogen-Pellet-Therapie oder Gestagen-Injektionstherapie ≥24 Wochen bevor Screening Weitere Therapien: - chronische Einnahme von Anxiolytika/Hypnotika (definiert als eine Verwendung ≥4-mal pro Woche über einen längeren Zeitraum als empfohlen; z. B: Antidepressiva, Antiepileptika, …) ≥4 Wochen bevor Screening - CYP3A4-Substrate in einem engen therapeutischen Bereich (z. B: Alfentanil, Astemizol, Fentanyl, …) ≥2 Wochen bevor Screening - starke oder moderate CYP3A4-Inhibitoren ≥2 Wochen bevor Screening - Starke oder moderate Induktoren von CYP3A4 ≥2 Wochen bevor Screening - CYP3A4-Substrate in einem engen therapeutischen Bereich (z. B: Cisaprid, Cyclosproin, …) ≥1 Woche bevor Baseline - starke oder moderate CYP3A4-Inhibitoren ≥2 Wochen bevor Baseline - Starke oder moderate Induktoren von CYP3A4 ≥4 Wochen bevor Baseline - P-Glykoprotein-Inhibitoren ≥1 Woche bevor Baseline
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SWITCH-1		OASIS-1		OASIS-2		OASIS-3		NIRVANA	
	Elinzanetant (N=52)	Placebo (N=47)	Elinzanetant (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant (N=313)	Placebo (N=315)	Elinzanetant (N=55)	Placebo (N=55)
Demografische Merkmale										
Alter (Jahre)										
MW (SD)	54,8 (4,43)	55,6 (4,12)	54,6 (4,90)	54,5 (4,90)	54,8 (5,00)	54,4 (4,52)	54,6 (4,65)	54,9 (4,99)	54,8 (4,57)	54,9 (4,72)
Median (Min-Max)	54,5 (43,0-65,0)	56,0 (45,0-62,0)	54,0 (41,0-65,0)	55,0 (40,0-65,0)	55,0 (40,0-65,0)	54,0 (42,0-64,0)	54,0 (43,0-65,0)	55,0 (41,0-65,0)	55,0 (45,0-65,0)	54,0 (43,0-65,0)
Altersgruppe (Jahre), n (%)										
40-49	5 (9,6)	3 (6,4)	29 (14,6)	31 (15,7)	24 (12,0)	29 (14,5)	46 (14,7)	43 (13,7)	6 (10,9)	7 (12,7)
50-59	39 (75,0)	35 (74,5)	135 (67,8)	134 (68,0)	135 (67,5)	139 (69,5)	210 (67,1)	213 (67,6)	40 (72,7)	40 (72,7)
60-65	8 (15,4)	9 (19,1)	35 (17,6)	32 (16,2)	41 (20,5)	32 (16,0)	57 (18,2)	59 (18,7)	9 (16,4)	8 (14,5)
Abstammung, n (%)										
Weiß	37 (71,2)	38 (80,9)	151 (75,9)	154 (78,2)	163 (81,5)	172 (86,0)	240 (76,7)	253 (80,3)	40 (72,7)	45 (81,8)
Schwarz oder afro-amerikanisch	13 (25,0)	6 (12,8)	38 (19,19)	38 (19,3)	35 (17,5)	25 (12,5)	51 (16,3)	44 (14,0)	14 (25,5)	9 (16,4)
Asiatisch	1 (1,9)	2 (4,3)	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,6)	-	-
Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	-	-	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	-	-	-	-
Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner	-	-	-	-	-	-	1 (0,3)	0 (0,0)	-	-
Multiple	-	-	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	-	-	-	-
Andere	1 (1,9)	1 (2,1)	-	-	-	-	-	-	-	-

Studie	SWITCH-1		OASIS-1		OASIS-2		OASIS-3		NIRVANA	
	Elinzanetant (N=52)	Placebo (N=47)	Elinzanetant (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant (N=313)	Placebo (N=315)	Elinzanetant (N=55)	Placebo (N=55)
Nicht berichtet	-	-	4 (2,0)	3 (1,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	19 (6,1)	15 (4,8)	1 (1,8)	1 (1,8)
Ethnie, n (%)										
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (3,8)	2 (4,3)	17 (8,5)	14 (7,1)	13 (6,5)	24 (12,0)	34 (10,9)	34 (10,8)	18 (32,7)	20 (36,4)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	50 (96,2)	45 (95,7)	180 (90,5)	179 (90,9)	186 (93,0)	175 (87,5)	266 (85,0)	273 (86,7)	36 (65,5)	35 (63,3)
Nicht berichtet	-	-	2 (1,0)	4 (2,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	13 (4,2)	8 (2,5)	1 (1,8)	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)										
Nordamerika	29 (55,8)	24 (51,1)	118 (59,3)	117 (59,4)	101 (50,5)	101 (50,5)	137 (43,8)	140 (44,4)	31 (56,4)	32 (58,2)
Rest der Welt	23 (44,2)	23 (48,9)	81 (40,7)	80 (46,0)	99 (49,5)	99 (49,5)	176 (56,2)	175 (55,6)	24 (43,6)	23 (41,8)
Gewicht (kg)										
MW (SD)	72,4 (15,26)	75,9 (13,13)	76,2 (14,83)	74,8 (12,58)	75,1 (13,48)	74,9 (14,33)	74,5 (13,72)	75,0 (14,09)	75,8 (12,45)	74,4 (10,61)
Median (Min-Max)	72,7 (46,0-112,9)	74,4 (52,8-119,3)	74,0 (45,8 – 117,4)	72,4 (50,0 – 111,1)	74,0 (45,5 – 112,2)	72,6 (46,5 – 126,9)	73,0 (49,7 – 129,2)	72,6 (46,5-122,0)	73,1 (52,0-100,0)	73,8 (57,9-100,2)
Körpergröße (cm)										
MW (SD)	162,5 (6,85)	162,6 (7,68)	165,4 (7,12)	164,6 (7,07)	164,5 (6,63)	163,6 (6,80)	164,3 (6,57)	164,7 (6,68)	164,6 (7,08)	164,2 (7,01)
Median (Min-Max)	164,0 (143,0-175,3)	162,0 (150,5-182,9)	165,1 (147,3–189,0)	164,5 (144,7–184,0)	165,0 (149,0–183,0)	164,0 (142,8–185,4)	164,0 (144,5-187,1)	165,0 (150,0-183,0)	165,1 (143,0-180,3)	164,0 (144,7-180,3)
BMI (kg/m^2)										
MW (SD)	27,2 (4,64)	28,6 (3,83)	27,8 (4,84)	27,7 (4,52)	27,8 (4,81)	28,0 (4,74)	27,6 (4,57)	27,6 (4,80)	28,0 (4,36)	27,6 (3,75)

Studie	SWITCH-1		OASIS-1		OASIS-2		OASIS-3		NIRVANA	
	Elinzanetant (N=52)	Placebo (N=47)	Elinzanetant (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant (N=313)	Placebo (N=315)	Elinzanetant (N=55)	Placebo (N=55)
Median (Min-Max)	26,8 (19,2-37,8)	28,7 (21,0-36,5)	27,4 (18,3-39,0)	27,2 (18,3-37,7)	27,0 (17,8-38,5)	27,4 (18,2-38,0)	27,3 (18,6-39,4)	27,0 (17,7-40,8)	27,4 (19,5-35,9)	27,6 (18,9-37,3)
BMI kategorisiert (kg/m^2), n (%)										
<18,5	-	-	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (2,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	-	-
18,5 bis <25	16 (30,8)	8 (17,0)	69 (34,7)	58 (29,4)	55 (27,5)	60 (30,0)	103 (332,9	98 (31,1)	12 (21,8)	13 (23,6)
25-<30	22 (42,3)	24 (51,1)	64 (32,2)	73 (37,1)	78 (39,0)	70 (35,0)	114 (36,4)	124 (39,4)	25 (45,5)	28 (50,9)
≥30	14 (26,9)	15 (31,9)	65 (32,7)	65 (33,0)	63 (31,5)	69 (34,5)	96 (30,7)	91 (28,9)	18 (32,7)	14 (25,5)
Raucherstatus, n (%)										
Raucherin	-	-	23 (11,6)	49 (24,9)	42 (21,0)	32 (16,0)	64 (20,4)	53 (16,8)	10 (18,2)	3 (5,5)
Ehemalige Raucherin	-	-	26 (13,1)	33 (16,8)	41 (20,5)	33 (16,5)	72 (23,0)	73 (23,2)	5 (9,1)	10 (18,2)
Nicht-Raucherin	-	-	150 (75,4)	115 (58,4)	117 (58,5)	135 (67,5)	177 (56,5)	189 (60,0)	40 (72,7)	42 (76,4)
Prognostische und krankheitsspezifische Merkmale										
VMS, n (%)										
Ja	52 (100,0)	47 (100,0)	199 (100,0)	197 (100,0)	200 (100,0)	200 (100,0)	313 (100,0)	315 (100,0)	55 (100,0)	55 (100,0)
Nein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mittlere Häufigkeit der milden, moderaten und schweren VMS										
MW (SD)	15,4 (7,91)	14,0 (5,57)	16,6 (9,32)	18,0 (21,16)	18,4 (14,92)	20,5 (15,40)	N[a]=312 9,0 (8,74)	9,1 (7,57)	N[a]=50 13,8 (10,75)	N[a]=52 14,2 (10,47)
Median (Min-Max)	12,3 (8,0-39,1)	12,4 (7,7-31,1)	14,1 (6,1-59,6)	13,4 (3,4-266,4)	14,4 (6,1-136,7)	15,8 (2,4-119,2)	7,5 (0,0-81,1)	7,5 (0,0-50,2)	9,6 (2,4-49,6)	10,8 (4,4-46,7)

Studie	SWITCH-1		OASIS-1		OASIS-2		OASIS-3		NIRVANA	
	Elinzanetant (N=52)	Placebo (N=47)	Elinzanetant (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant (N=313)	Placebo (N=315)	Elinzanetant (N=55)	Placebo (N=55)
Mittlere Häufigkeit der moderaten und schweren VMS										
MW (SD)	13,5 (7,17)	11,8 (4,42)	13,4 (6,57)	14,3 (13,94)	14,7 (11,08)	16,2 (11,15)	N[a]=312 6,7 (7,15)	6,8 (6,15)	N[a]=50 10,4 (8,51)	N[a]=52 10,8 (8,83)
Median (Min-Max)	10,3 (7,0-34,4)	10,1 (7,0-29,1)	11,7 (5,0-40,7)	10,8 (1,5-173,9	11,4 (3,9-108,3)	12,5 (1,4-81,9)	5,0 (0,0-81,8)	5,5 (0,0-48,1)	8,1 (1,1-34,8)	8,0 (0,9-40,7)
Moderate bis schwere VMS, n (%)										
<35	-	-	-	-	-	-	144 (46,0)	140 (44,4)	13 (23,6)	12 (21,8)
≥35	-	-	-	-	-	-	169 (54,0)	175 (55,6)	42 (76,4)	43 (78,2)
ISI n (%)										
Keine klinisch relevante Schlaflosigkeit/ subklinische Schlaflosigkeit (0-14)	34 (65,4)	29 (61,7)	65 (32,7)	78 (39,6)	59 (29,5)	70 (35,0)	156 (49,8)	142 (45,1)	-	-
Moderate Schlaflosigkeit (15-21)	14 (26,9)	14 (29,8)	76 (38,2)	72 (36,5)	98 (49,0)	80 (40,0)	88 (28,1)	100 (31,7)	-	-
Schwere Schlaflosigkeit (22-28)	3 (5,8)	1 (2,1)	42 (21,1)	26 (13,2)	31 (5,5)	43 (21,5)	23 (7,3)	29 (9,2)	-	-
Fehlend	1 (1,9)	3 (6,4)	16 (8,0)	21 (10,7)	12 (6,0)	7 (3,5)	46 (14,7)	44 (14,0)	-	-
Bluthochdruck, n (%)										
Ja	14 (26,9)	7 (14,9)	52 (26,1)	52 (26,4)	64 (32,0)	59 (29,5)	87 (27,8)	94 (29,8)	14 (25,5)	13 (23,6)
Nein	38 (73,1)	40 (85,1)	147 (73,9)	145 (73,6)	136 (68,9)	141 (70,5)	226 (72,2)	221 (70,2)	41 (74,5)	42 (76,4)
Hysterektomie, n (%)										
Ja	12 (23,1)	13 (27,7)	84 (42,2)	82 (41,6)	69 (34,5)	74 (37,0)	88 (28,1)	93 (29,5)	55 (100,0)	55 (100,0)

Studie	SWITCH-1		OASIS-1		OASIS-2		OASIS-3		NIRVANA	
	Elinzanetant (N=52)	Placebo (N=47)	Elinzanetant (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant (N=313)	Placebo (N=315)	Elinzanetant (N=55)	Placebo (N=55)
Nein	40 (76,9)	34 (72,3)	115 (57,8)	115 (58,4)	131 (65,5)	126 (63,0)	225 (71,9)	222 (70,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oophorektomie, n (%)										
Ja	6 (11,5)	7 (14,9)	51 (25,6)	49 (24,9)	24 (12,0)	40 (20,0)	36 (11,5)	46 (14,6)	14 (25,5)	19 (34,5)
Nein	46 (88,5)	40 (85,1)	148 (74,4)	148 (75,1)	176 (88,0)	160 (80,0)	277 (88,5)	269 (85,4)	41 (74,5)	36 (65,5)
Uterus-Leiomyom, n (%)										
Ja	2 (3,8)	1 (2,1)	46 (23,1)	51 (25,9)	41 (20,5)	50 (25,0)	58 (18,5)	67 (21,3)	23 (41,8)	29 (52,7)
Nein	50 (96,2)	46 (97,9)	153 (76,9)	146 (74,1)	159 (79,5)	150 (75,0)	255 (81,5)	248 (78,8)	32 (58,2)	26 (47,3)
Anzahl der Schwangerschaften										
MW (SD)	-	-	2,5 (1,51)	2,5 (1,76)	2,5 (1,50)	2,5 (1,68)	N[a]=312 2,5 (1,73)	N[a]=314 2,6 (1,60)	2,3 (1,53)	2,5 (1,63)
Median (Min-Max)	-	-	2,0 (0,0-7,0)	2,0 (0,0-9,0)	2,0 (0,0-9,0)	2,0 (0,0-10,0)	2,0 (0,0-14,0)	2,0 (0,0-9,0)	2,0 (0,0-7,0)	2,0 (0,0-10,0)
Anzahl der Geburten										
MW (SD)	-	-	1,9 (1,17)	1,9 (1,31)	1,9 (1,17)	1,8 (1,09)	N[a]=312 1,9 (1,15)	N[a]=314 1,9 (1,17)	1,8 (1,07)	1,9 (0,98)
Median (Min-Max)	-	-	2,0 (0,0-5,0)	2,0 (0,0-7,0)	2,0 (0,0-9,0)	2,0 (0,0-8,0)	2,0 (0,0-6,0)	2,0 (0,0-7,0)	2,0 (0,0-4,0)	2,0 (0,0-4,0)
Dauer der Amenorrhö (Jahre)										
MW (SD)	7,5 (7,73)	7,8 (5,60)	7,2 (6,40)	7,1 (6,44)	7,5 (6,52)	6,7 (5,98)	6,7 (5,97)	7,2 (6,69)	11,9 (7,33)	12,3 (8,19)
Median (Min-Max)	3,9 (0,6-30,2)	6,9 (0,7-24,1)	6,0 (0,2-30,0)	5,0 (0,1-26,0)	5,6 (0,0-30,0)	4,0 (0,5-32,0)	5,0 (0,5-37,0)	5,0 (0,2-37,0)	11,0 (1,0-30,0)	11,0 (0,1-38,0)

Studie	SWITCH-1		OASIS-1		OASIS-2		OASIS-3		NIRVANA	
	Elinzanetant (N=52)	Placebo (N=47)	Elinzanetant (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant (N=313)	Placebo (N=315)	Elinzanetant (N=55)	Placebo (N=55)
Anzahl der Patientinnen, die nicht für eine Hormontherapie in Frage kommen[b], n (%)	-	-	168 (84,4)	166 (84,3)	176 (88,0)	181 (90,5)	264 (84,3)	262 (83,2)	-	-

a: N bezieht sich auf alle auswertbaren Patientinnen.
b: Alle Patientinnen mit Kontraindikationen gegenüber einer HT; alle Patientinnen, die zu Screening oder zu einem früheren Zeitpunkt eine HT erhielten und diese für die Studienteilnahme oder bereits in der Vergangenheit abgesetzt hatten; alle Patientinnen, die noch nie eine HT erhalten haben und gemeinsam mit der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt die Entscheidung gegen eine HT getroffen haben, alle Patientinnen, die nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und ärztlicher Beratung eine HT bei vasomotorischen Beschwerden aktuell nicht in Betracht ziehen; alle Patientinnen, bei denen die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt nach körperlicher Untersuchung, Anamnese und Beratung die HT nicht als geeignet einschätzt; alle Patientinnen, die nie eine HT erhalten haben und ihre Symptome bis zur Studienteilnahme als tolerabel empfunden haben, jedoch dann Hilfe gesucht haben oder aus anderen Gründen Unterstützung benötigten.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**SWITCH-1**		**OASIS-1**		**OASIS-2**		**OASIS-3**		**NIRVANA**	
	Elinzanetant n (%)	**Placebo n (%)**	**Elinzanetant n (%)**	**Placebo n (%)**	**Elinzanetant n (%)**	**Placebo n (%)**	**Elinzanetant n (%)**	**Placebo n (%)**	**Elinzanetant n (%)**	**Placebo n (%)**
Einwilligungserklärung unterschieben	760		1.535		1.483		1.524		338	
Nicht randomisiert	561 (73,8)		1.139 (74,2%)		1.083 (73,0)		896 (58,8)		228 (67,5)	
Primäre Gründe:										
Einschlusskriterium nicht erfüllt/Screeningfehler[a]	561 (73,8)		1.087 (70,8)		1.044 (70,4)		828 (54,3)		223 (66,0)	
Lost-to-follow-up			9 (0,6)		2 (0,1)		3 (0,2)			
Patientenentscheidung/Einwilligung zurückgezogen	-		28 (1,8)		36 (2,4)		55 (3,6)		2 (0,6)	
Randomisiert	52 (100,0)	47 (100,0)	199 (100,0)	197 (100,0)	200 (100,0)	200 (100,0)	313 (100,0)	315 (100,0)	55 (100,0)	55 (100,0)
Behandelt	52 (100,0)	47 (100,0)	198 (99,5)	195 (99,0)	200 (100,0)	200 (100,0)	312 (99,7)	315 (100,0)	55 (100,0)	55 (100,0)
Studie abgeschlossen	51 (98,1)	43 (91,5)	154 (77,4)	155 (78,7)	157 (78,5)	167 (83,5)	222 (70,9)	231 (73,3)	52 (94,5)	51 (92,7)
Therapieabbruch aber Nachbehandlung oder Follow-up-Visite abgeschlossen	-	-	16 (8,0)	10 (5,1)	13 (6,5)	12 (6,0)	41 (13,1)	31 (9,8)	2 (3,6)	2 (3,6)
Studie nicht abgeschlossen	1 (1,9)	4 (8,5)	29 (14,6)	32 (16,2)	30 (15,0)	21 (10,5)	50 (16,0)	53 (16,8)	1 (1,8)	2 (3,6)
Primäre Gründe										
UE	0	2 (4,3)	7 (3,5)	9 (4,6)	7 (3,5)	3 (1,5)	17 (5,4)	2 (0,6)	0	1 (1,8)
Mangelnde Wirksamkeit	0	0	0	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0	6 (1,9)	0	0
Lost-to-follow-up	0	0	7 (3,5)	4 (2,0)	6 (3,0)	1 (0,5)	5 (1,6)	2 (0,6)	0	0
Nichteinhaltung der Studienmedikation	0	0	2 (1,0)	3 (1,5)	1 (0,5)	4 (2,0)	2 (0,6)	3 (1,0)	0	0
Andere	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (1,3)	3 (1,0)	1 (1,8)	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	3 (1,5)	0	0	0	1 (0,3)	4 (1,3)	0	0

Studie	**SWITCH-1**		**OASIS-1**		**OASIS-2**		**OASIS-3**		**NIRVANA**	
	Elinzanetant n (%)	**Placebo n (%)**	**Elinzanetant n (%)**	**Placebo n (%)**	**Elinzanetant n (%)**	**Placebo n (%)**	**Elinzanetant n (%)**	**Placebo n (%)**	**Elinzanetant n (%)**	**Placebo n (%)**
Entscheidung der Patientin	0	0	5 (2,5)	9 (4,6)	14 (7,0)	10 (5,0)	21 (6,7)	28 (8,9)	0	1 (1,8)
Protollverletzungen	0	0	0	0	0	1 (0,5)	0	2 (0,6)	0	0
Irrtümlich randomisiert	0	0	1 (0,5)	2 (1,0)	0	0	0	2 (0,6)	0	0
Technische Probleme	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0
Fehlend	0	0	4 (2,0)	2 (1,0)	0	0	0	0	0	0
Einwilligung zurückgezogen	1 (1,9)	2 (4,3)	0	0	0	0	0	0	0	0

a: Häufige Gründe für einen Screeningfehler waren, dass Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden (u. a. waren Patientinnen nicht in der Lage, eine gültige schriftliche Einwilligung zu erteilen und die im Aufklärungs- und Einwilligungsformular und im Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen einzuhalten; Patientinnen haben die im Protokoll definierten verbotenen Medikamente eingenommen und waren nicht bereit oder in der Lage, die erforderliche Auswaschphase vor Studieneinschluss einzuhalten).

-: keine Informationen in den Studien verfügbar

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Begleitmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1)[a]

Studie SWITCH-1	**Elinzanetant N=52**	**Placebo N=47**
ATC-Klasse Subklasse	**n (%)**	**n (%)**
Alimentäres System und Stoffwechsel	20 (38,5)	25 (53,2)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	10 (19,2)	13 (27,7)
Vitamine	9 (17,3)	14 (29,8)
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	7 (13,5)	9 (19,1)
Blut und blutbildende Organe	11 (21,2)	6 (12,8)
Kardiovaskuläres System	19 (36,5)	9 (19,1)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	11 (21,2)	7 (14,9)
Muskel- und Skelettsystem	13 (25,0)	15 (31,9)
Antiphlogistika und Antirheumatika	12 (23,1)	14 (29,8)
Nervensystem	23 (44,2)	21 (44,7)
Analgetika	12 (23,1)	18 (38,3)
Psychoanaleptika	10 (19,2)	6 (12,8)
Respirationstrakt	11 (21,2)	12 (25,5)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	6 (11,5)	5 (10,6)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insulin	8 (15,4)	5 (10,6)

a: Es werden nur die Begleitmedikationen dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem der beiden Behandlungsarme auftraten anhand der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Begleitmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-1)[a]

Studie OASIS-1	**Elinzanetant N=199**	**Placebo N=194**
ATC-Klasse Subklasse	**n (%)**	**n (%)**
Alimentäres System und Stoffwechsel	137 (68,8)	134 (69,1)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	40 (20,1)	38 (19,6)
Mineralstoffe	79 (39,7)	84 (43,3)
Stomatologika	40 (20,1)	35 (18,0)
Vitamine	75 (37,7)	77 (39,7)
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	40 (20,1)	36 (18,6)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	24 (12,1)	25 (12,9)
Blut und blutbildende Organe	40 (20,1)	47 (24,2)

Studie OASIS-1	**Elinzanetant N=199**	**Placebo N=194**
ATC-Klasse Subklasse	**n (%)**	**n (%)**
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	22 (11,1)	28 (14,4)
Kardiovaskuläres System	97 (48,7)	105 (54,1)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	26 (13,1)	34 (17,5)
Herztherapie	26 (13,1)	28 (14,4)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	48 (24,1)	47 (24,2)
Dermatika	78 (39,2)	86 (44,3)
Aknemittel	24 (12,1)	27 (13,9)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	26 (13,1)	32 (16,5)
Andere Dermatika	44 (22,1)	41 (21,1)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	63 (31,7)	58 (29,9)
Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika	25 (12,6)	24 (12,4)
Andere Gynäkologie	37 (18,6)	34 (17,5)
Muskel- und Skelettsystem	68 (34,2)	60 (30,9)
Antiphlogistika und Antirheumatika	55 (27,6)	49 (25,3)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	50 (25,1)	45 (23,2)
Nervensystem	68 (34,2)	77 (39,7)
Analgetika	53 (26,6)	56 (28,9)
Psycholeptika	27 (13,6)	25 (12,9)
Respirationstrakt	66 (33,2)	74 (38,1)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	25 (12,6)	30 (15,5)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	21 (10,6)	25 (12,9)
Hals- und Rachentherapeutika	29 (14,6)	27 (13,9)
Sinnesorgane	66 (33,2)	65 (33,5)
Ophthalmika	66 (33,2)	64 (33,0)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insulin	29 (14,6)	41 (21,1)
Schilddrüsentherapie	22 (11,1)	25 (12,9)
Varia	48 (24,1)	55 (28,4)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	20 (10,1)	26 (13,4)
Varia	23 (11,6)	29 (14,9)
Sondergruppen	25 (12,6)	21 (10,8)

a: Es werden nur die Begleitmedikationen dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem der beiden Behandlungsarme auftraten anhand der FAS-Population.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Begleitmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-2)[a]

Studie OASIS-2	**Elinzanetant N=201**	**Placebo N=199**
ATC-Klasse Subklasse	**n (%)**	**n (%)**
Alimentäres System und Stoffwechsel	134 (66,7)	142 (71,4)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	37 (18,4)	24 (12,1)
Mineralstoffe	84 (41,8)	100 (50,3)
Stomatologika	30 (14,9)	20 (10,1)
Vitamine	84 (41,8)	92 (46,2)
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	30 (14,9)	26 (13,1)
Blut und blutbildende Organe	35 (17,4)	36 (18,1)
Kardiovaskuläres System	106 (52,7)	87 (43,7)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	40 (19,9)	34 (17,1)
Herztherapie	24 (11,9)	22 (11,1)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	42 (20,9)	37 (18,6)
Dermatika	63 (31,3)	61 (30,7)
Aknemittel	25 (12,4)	24 (12,1)
Andere Dermatika	30 (14,9)	31 (15,6)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	54 (26,9)	45 (22,6)
Andere Gynäkologika	39 (19,4)	34 (17,1)
Muskel- und Skelettsystem	58 (28,9)	42 (21,1)
Antiphlogistika und Antirheumatika	44 (21,9)	36 (18,1)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	46 (22,9)	31 (15,6)
Nervensystem	84 (41,8)	73 (36,7)
Analgetika	60 (29,9)	58 (29,1)
Respirationstrakt	68 (33,8)	58 (29,1)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	23 (11,4)	20 (10,1)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	26 (12,9)	29 (14,6)
Rhinologika	24 (11,9)	26 (13,1)
Hals- und Rachentherapeutika	24 (11,9)	20 (10,1)
Sinnesorgane	55 (27,4)	42 (21,1)
Ophthalmika	53 (26,4)	41 (20,6)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insulin	38 (18,9)	45 (22,6)
Schilddrüsentherapie	23 (11,4)	31 (15,6)
Varia	40 (19,9)	39 (19,6)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	25 (12,4)	22 (11,1)

Studie OASIS-2	**Elinzanetant N=201**	**Placebo N=199**
ATC-Klasse Subklasse	**n (%)**	**n (%)**
Homöopathisches Mittel	23 (11,4)	21 (10,6)

a: Es werden nur die Begleitmedikationen dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem der beiden Behandlungsarme auftraten anhand der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Begleitmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)[a]

Studie OASIS-3	**Elinzanetant N=313**	**Placebo N=314**
ATC-Klasse Subklasse	**n (%)**	**n (%)**
Alimentäres System und Stoffwechsel	261 (83,4)	247 (78,7)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva	36 (11,5)	32 (10,2)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	59 (18,8)	57 (18,2)
Mineralstoffe	177 (56,5)	152 (48,4)
Stomatologika	67 (21,4)	63 (20,1)
Vitamine	147 (47,0)	144 (45,9)
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	84 (26,8)	78 (24,8)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	53 (16,9)	55 (17,5)
Blut und blutbildende Organe	72 (23,0)	82 (26,1)
Kardiovaskuläres System	150 (47,9)	161 (51,3)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	52 (16,6)	49 (15,6)
Herztherapie	57 (18,2)	58 (18,5)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	55 (17,6)	58 (18,5)
Dermatika	143 (45,7)	146 (46,5)
Aknemittel	62 (19,8)	66 (21,0)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	53 (16,9)	56 (17,8)
Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	41 (13,1)	41 (13,1)
Andere Dermatika	85 (27,2)	83 (26,4)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	121 (38,7)	122 (38,9)
Andere Gynäkologika	83 (26,5)	85 (27,1)
Urologika	33 (10,5)	38 (12,1)
Muskel- und Skelettsystem	117 (37,4)	116 (36,9)
Antiphlogistika und Antirheumatika	99 (31,6)	93 (29,6)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	95 (30,4)	93 (29,6)

Studie OASIS-3	**Elinzanetant N=313**	**Placebo N=314**
ATC-Klasse Subklasse	**n (%)**	**n (%)**
Nervensystem	161 (51,4)	162 (51,6)
Analgetika	130 (41,5)	120 (38,2)
Andere Mittel für das Nervensystem	51 (16,3)	42 (13,4)
Psychoanaleptika	51 (16,3)	60 (19,1)
Psycholeptika	64 (20,4)	83 (26,4)
Respirationstrakt	131 (41,9)	130 (41,4)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	55 (17,6)	52 (16,6)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	51 (16,3)	47 (15,0)
Rhinologika	56 (17,9)	43 (13,7)
Hals- und Rachentherapeutika	57 (18,2)	64 (20,4)
Sinnesorgane	124 (39,6)	107 (34,1)
Ophthalmika	123 (39,3)	103 (32,8)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insulin	64 (20,4)	70 (22,3)
Varia	85 (27,2)	80 (25,5)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	46 (14,7)	38 (12,1)
Homöopathisches Mittel	51 (16,3)	41 (13,1)
a: Es werden nur die Begleitmedikationen dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem der beiden Behandlungsarme auftraten anhand der SAF-Population. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Begleitmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NIRVANA)[a]

Studie NIRVANA	**Elinzanetant N=55**	**Placebo N=55**
ATC-Klasse Subklasse	**n (%)**	**n (%)**
Alimentäres System und Stoffwechsel	24 (43,6)	23 (41,8)
Antidiabetika	7 (12,7)	10 (18,2)
Vitamine	10 (18,2)	9 (16,4)
Blut und blutbildende Organe	6 (10,9)	9 (16,4)
Kardiovaskuläres System	25 (45,5)	23 (41,8)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	11 (20,0)	7 (12,7)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	9 (16,4)	9 (16,4)
Dermatika	10 (18,2)	9 (16,4)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	6 (10,9)	8 (14,5)

Studie NIRVANA	**Elinzanetant N=55**	**Placebo N=55**
ATC-Klasse Subklasse	**n (%)**	**n (%)**
Nervensystem	15 (27,3)	20 (36,4)
Analgetika	14 (25,5)	18 (32,7)
Respirationstrakt	12 (21,8)	11 (20,0)
Sinnesorgane	7 (12,7)	7 (12,7)
Ophthalmika	7 (12,7)	7 (12,7)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insulin	9 (16,4)	6 (10,9)
Schilddrüsentherapie	8 (14,5)	6 (10,9)

a: Es werden nur die Begleitmedikationen dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem der beiden Behandlungsarme auftraten anhand der SAF-Population.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – Behandlungsdauer[a] in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SWITCH-1		OASIS-1		OASIS-2		OASIS-3		NIRVANA	
	Elinzanetant (N=52)	Placebo (N=47)	Elinzanetant (N=199)	Placebo (N=197)	Elinzanetant (N=200)	Placebo (N=200)	Elinzanetant (N=313)	Placebo (N=315)	Elinzanetant (N=55)	Placebo (N=55)
Behandlungsdauer in Wochen bis Woche 12										
n	52	47	198	195	200	200	312	315	55	55
MW (SD)	12,1 (0,7)	11,3 (2,5)	11,6 (2,3)	11,4 (2,8)	11,4 (3,0)	11,7 (2,6)	11,2 (3,0)	11,4 (2,8)	12,3 (2,3)	12,3 (2,1)
Median (Min-Max)	12,0 (9,7-15,3)	12,0 (0,4-13,6)	12,1 (1-15)	12,1 (0-16)	12,1 (0-17)	12,1 (0-17)	12,1 (0-17)	12,1 (0-15)	12,7 (,2,1-14,7)	12,9 (2,6-13,9)
Behandlungsdauer in Wochen bis Woche 52										
n	-	-	-	-	-	-	312	315	-	-
MW (SD)	-	-	-	-	-	-	41,1 (17,8)	41,8 (16,8)	-	-
Median (Min-Max)	-	-	-	-	-	-	50,4 (0-54)	50,6 (0-55)	-	-

a: Behandlungsdauer ist definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsdauer[a] (in Wochen) der Morbiditätsendpunkte, der Endpunkte zur Lebensqualität und der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse bis Woche 12)

Endpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	MW (SD) Median (Min; Max)	N	MW (SD) Median (Min; Max)
VMS-Häufigkeit				
Häufigkeit moderater und schwerer VMS	810	11,13 (2,62) 12,00 (0,14; 13,00)	807	11,21 (2,61) 12,00 (0,14; 13,00)
Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	810	11,13 (2,62) 12,00 (0,14; 13,00)	807	11,21 (2,61) 12,00 (0,14; 13,00)
VMS-Schweregrad				
Schweregrad moderater und schwerer VMS	810	11,07 (2,61) 12,00 (0,14; 12,14)	807	11,15 (2,60) 12,00 (0,14; 12,14)
Schweregrad milder, moderater und schwerer VMS	810	11,07 (2,61) 12,00 (0,14; 12,14)	807	11,15 (2,60) 12,00 (0,14; 12,14)
Schweregrad moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)	712	11,01 (2,69) 12,00 (0,14; 12,00)	712	11,13 (2,63) 12,00 (0,14; 12,00)
VMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD				
Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen	764	11,05 (2,66) 12,00 (0,14; 12,14)	759	11,09 (2,65) 12,00 (0,14; 12,14)
Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen	758	11,03 (2,73) 12,00 (0,14; 13,00)	760	11,12 (2,66) 12,00 (0,14; 13,00)
PROMIS SD-SF-36				
PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore	757	10,90 (2,79) 11,86 (0,14; 13,57)	753	11,02 (2,67) 11,86 (0,14; 13,43)
ISI				
ISI-Gesamtscore	495	11,01 (2,88) 11,86 (0,14; 14,43)	485	11,07 (2,79) 11,86 (0,14; 13,86)
BDI-II				
BDI-II-Gesamtscore	451	10,91 (2,91) 11,86 (0,14; 13,29)	444	10,76 (3,13) 11,86 (0,14; 13,71)
EQ-5D VAS				
EQ-5D VAS	399	10,79 (2,86) 11,86 (0,14; 12,14)	392	10,86 (2,82) 11,86 (0,14; 12,14)
MENQOL				
MENQOL-Gesamtscore	709	10,70 (3,06) 11,86 (0,14; 12,14)	697	10,94 (2,73) 11,86 (0,14; 12,14)
Vasomotorische Domäne	709	10,70 (3,06) 11,86 (0,14; 12,14)	697	10,94 (2,73) 11,86 (0,14; 12,14)
Physische Domäne	709	10,70 (3,06) 11,86 (0,14; 12,14)	697	10,94 (2,73) 11,86 (0,14; 12,14)
Psychosoziale Domäne	709	10,70 (3,06) 11,86 (0,14; 12,14)	697	10,94 (2,74) 11,86 (0,14; 12,14)

Endpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	MW (SD) Median (Min; Max)	N	MW (SD) Median (Min; Max)
Sexuelle Domäne	709	10,70 (3,06) 11,86 (0,14; 12,14)	694	10,94 (2,74) 11,86 (0,14; 12,14)
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	811	11,37 (2,01) 12,00 (2,14; 12,00)	802	11,41 (1,98) 12,00 (2,14; 12,00)
a: Die Beobachtungsdauern der Endpunkte für die jeweiligen Studien befinden sich in Anhang 4-G. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsdauer (in Wochen) der Morbiditätsendpunkte, der Endpunkte zur Lebensqualität und der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden (OASIS-3 bis Woche 52)

Endpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	MW (SD) Median (Min; Max)	N	MW (SD) Median (Min; Max)
VMS-Häufigkeit				
Häufigkeit moderater und schwerer VMS	313	39,48 (17,67) 50,00 (0,14; 50,00)	315	40,10 (17,01) 50,00 (0,14; 50,00)
Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	313	39,48 (17,67) 50,00 (0,14; 50,00)	315	40,10 (17,01) 50,00 (0,14; 50,00)
VMS-Schweregrad				
Schweregrad moderater und schwerer VMS	313	39,48 (17,67) 50,00 (0,14; 50,00)	315	40,10 (17,01) 50,00 (0,14; 50,00)
Schweregrad milder, moderater und schwerer VMS	313	39,48 (17,67) 50,00 (0,14; 50,00)	315	40,10 (17,01) 50,00 (0,14; 50,00)
Schweregrad moderater und schwerer VMS (inkl. milder VMS nach Baseline)	313	39,48 (17,67) 50,00 (0,14; 50,00)	315	40,10 (17,01) 50,00 (0,14; 50,00)
VMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD				
Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen	313	39,16 (17,75) 50,00 (0,14; 50,00)	315	39,75 (17,07) 50,00 (0,14; 50,00)
Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen	313	39,16 (17,75) 50,00 (0,14; 50,00)	315	39,75 (17,07) 50,00 (0,14; 50,00)
PROMIS SD-SF-36				
PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore	312	37,11 (17,90) 50,14 (0,14; 52,00)	311	39,49 (16,49) 50,29 (0,14; 55,43)
MENQOL				
MENQOL-Gesamtscore	312	36,95 (18,15) 50,14 (0,14; 52,00)	309	39,44 (16,48) 50,29 (0,14; 55,43)
Vasomotorische Domäne	312	36,95 (18,15) 50,14 (0,14; 52,00)	309	39,44 (16,48) 50,29 (0,14; 55,43)
Physische Domäne	312	36,95 (18,15) 50,14 (0,14; 52,00)	309	39,44 (16,48) 50,29 (0,14; 55,43)

Endpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	MW (SD) Median (Min; Max)	N	MW (SD) Median (Min; Max)
Psychosoziale Domäne	312	36,95 (18,15) 50,14 (0,14; 52,00)	309	39,44 (16,48) 50,29 (0,14; 55,43)
Sexuelle Domäne	312	36,90 (18,14) 50,14 (0,14; 52,00)	308	39,53 (16,43) 50,29 (0,14; 55,43)
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	313	43,2 (17,76) 52,4 (2,1; 56,1)	314	43,8 (16,79) 52,6 (2,1; 56,9)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

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

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

Studiendesign

Studie SWITCH-1

Die Studie SWITCH-1 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-IIb-Dosisfindungsstudie mit fünf parallelen Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 3). Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Elinzanetant in verschiedenen Dosierungen bei menopausalen Frauen mit moderaten und schweren VMS. Die Studie wurde an 25 Studienzentren in den Vereinigten Staaten, im Vereinigten Königreich und in Kanada durchgeführt, um die optimale Dosis für weitere klinische Entwicklungsphasen zu bestimmen.

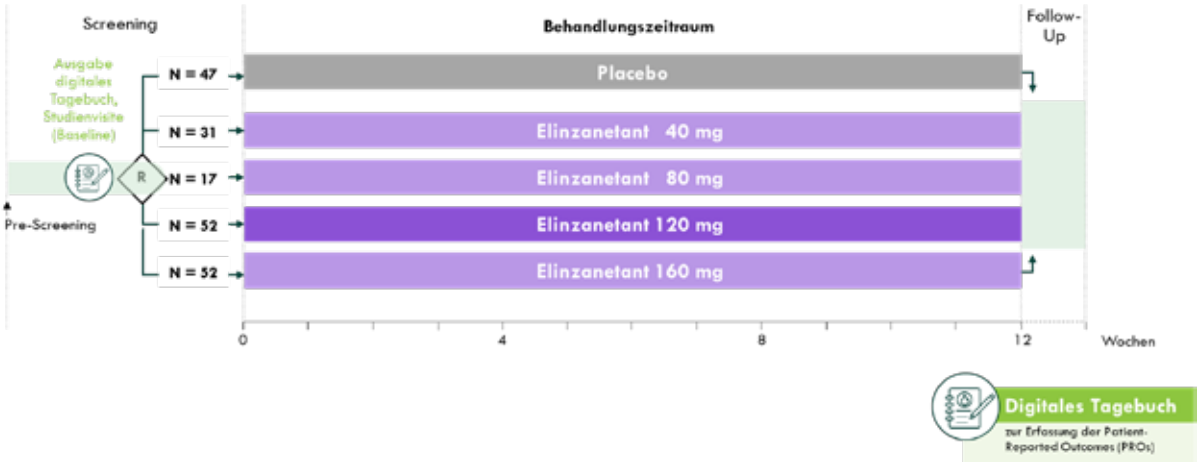

Abbildung 3: Studiendesign der Studie SWITCH-1

Insgesamt wurden 199 Patientinnen im Verhältnis 1:1:1:1:1 auf fünf Behandlungsarme mit Elinzanetant in vier Dosierungen (40 mg, 80 mg, 120 mg und 160 mg) und Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Europa) über das Interactive Web Response System (IWRS). Eingeschlossen wurden Patientinnen im Alter zwischen 45 und 65 Jahren mit moderaten und schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert waren. Die Postmenopause musste durch Amenorrhoe (≥12 Monate oder ≥6 Monate mit follikelstimulierendem Hormon [FSH] >40 International Unit (IU)/l und Estradiol <30 pg/ml) oder einer beidseitigen Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie), durchgeführt 6 Wochen vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, nachgewiesen werden. Die Studienteilnehmerinnen mussten an mindestens 6 Tagen vor Randomisierung ein Papiertagebuch ausgefüllt haben und dabei im Mittel 8 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag über die letzten 5 Tage, an denen das Tagebuch geführt wurde, dokumentieren. Außerdem mussten die Studienteilnehmerinnen ein elektronisches Tagebuch an mindestens 9 Tagen vor Randomisierung und dabei durchschnittlich mindestens sieben moderate oder schwere Hitzewallungen pro Tag, an denen das elektronische Tagebuch (eDiary) geführt wurde, dokumentiert haben. Die Studienteilnehmerinnen erhielten die Möglichkeit sich mit dem eDiary eine Woche lang vertraut zu machen, bevor die Erhebung der Baseline-Charakteristika startete. Studienteilnehmerinnen mussten zur Teilnahme an der Studie hormonelle Therapien abgebrochen und eine Auswaschphase durchlaufen haben. Als Ausschlusskriterien galten die fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit, auf die Einnahme verbotener Medikamente zu verzichten, einschließlich hormoneller Therapien sowie nicht-hormonaler verschreibungspflichtiger Medikamente oder frei verkäuflicher/pflanzlicher Präparate zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden. Die Studie umfasste eine bis zu 3-wöchige Screening-Phase, eine 12-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die zugelassene Dosierung von 120 mg relevant.

Studie OASIS-1

Die Studie OASIS-1 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant bei menopausalen Frauen mit moderaten bis schweren VMS untersucht hat (siehe Abbildung 4). Die Studie wurde an 89 Studienzentren in Europa, USA und Israel durchgeführt.

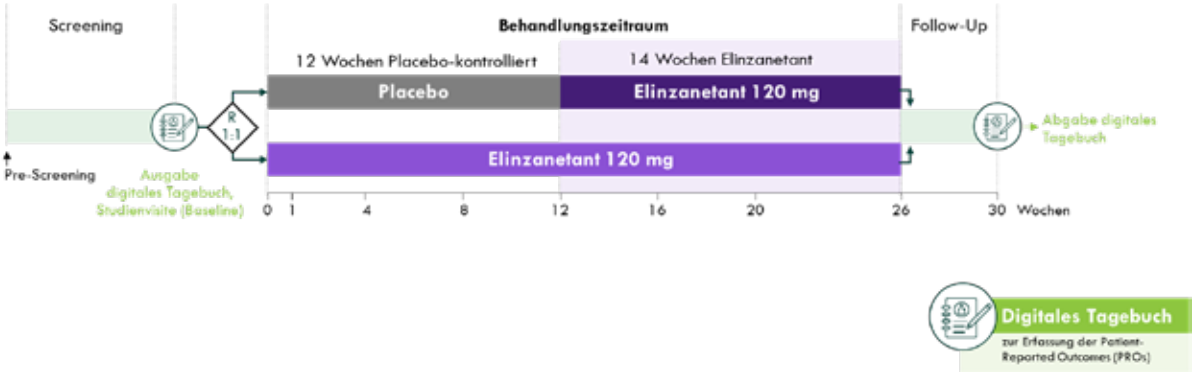

Abbildung 4: Studiendesign der Studien OASIS-1 und OASIS-2

Insgesamt wurden 370 Patientinnen im Verhältnis 1:1 auf zwei Behandlungsarme mit Elinzanetant und Placebo randomisiert. Eingeschlossen wurden Patientinnen im Alter zwischen 40 und 65 Jahren mit moderaten und schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert waren. Die Postmenopause musste durch Amenorrhoe (≥12 Monate oder ≥6 Monate mit FSH >40 IU/l und Estradiol <30 pg/ml) oder eine Hysterektomie bzw. beidseitige Oophorektomie (≥6 Wochen) oder eine Hyterektomie (≥6 Monate) mit FSH >40 mIU/ml und Estradiol <30 pg/ml nachgewiesen werden. Studienteilnehmerinnen mussten in den zwei Wochen vor Studienbeginn an mindestens elf Tagen eine elektronisches Tagebuch – das HFDD – ausgefüllt und dabei in den letzten sieben Tagen mindestens 50 moderate bis schwere Hitzewallungen, einschließlich nächtlicher Hitzewallungen, dokumentiert haben. Zudem wurden nur die Patientinnen für die Studien berücksichtigt, die einen aktiven Behandlungsbedarf äußerten, also gezielt nach einer wirksamen Therapie gegen moderate bis schwere VMS suchten. Die Anzahl der VMS wurde mittels des HFDD erhoben, eines elektronischen Tagebuchs, und von den Patientinnen zweimal täglich eigenständig ausgefüllt. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit und Datenqualität erhielten die Patientinnen einen klar definierten Leitfaden, der sowohl die Eintragungen im Tagebuch als auch die Einschätzung des Schweregrads der VMS standardisierte. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Zu Eintritt in die Studie wurden die Patientinnen in einer ärztlichen Beratung aufgeklärt und unterzeichneten nach einer individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung eine informierte Einwilligung, die bestimmte Einschränkungen, wie die HT, umfasste. Zudem war Voraussetzung für die Teilnahme, dass die Frauen keine HT oder andere im Rahmen der Studie nicht zugelassene Medikamente einnahmen oder einnehmen wollten; bereits in Behandlung befindliche Frauen mussten ihre HT absetzen. Frauen, die nach Studieneinschluss nicht einverstanden mit der nicht zugelassenen Medikation waren, wurden noch vor der Randomisierung als Screening-Fehler aus der Studie ausgeschlossen. Während

der Studie waren die Teilnehmerinnen durch das Studienpersonal jederzeit dazu angehalten Fragen zu stellen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden.

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant in einer Dosierung von 120 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo zu bewerten. Die Studie umfasste eine 6-wöchige Screeningphase, eine 12-wöchige Behandlungsphase, gefolgt von einer 14-wöchigen Verlängerungsphase mit aktiver Behandlung.

Studie OASIS-2

Die Studie OASIS-2 (siehe Abbildung 4) wurde an 95 Studienzentren in Europa (inklusive Deutschland) und Nordamerika durchgeführt. Es wurden 400 Patientinnen im Verhältnis 1:1 auf zwei Behandlungsarme mit Elinzanetant und Placebo randomisiert. Das Studiendesign, die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Endpunkte sind identisch mit denen der Studie OASIS-1 und sind in Anhang 4-E aufgeführt.

Studie OASIS-3

Die Studie OASIS-3 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant bei menopausalen Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, wie Hitzewallungen, untersucht (siehe Abbildung 5). Die Studie wurde an 75 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

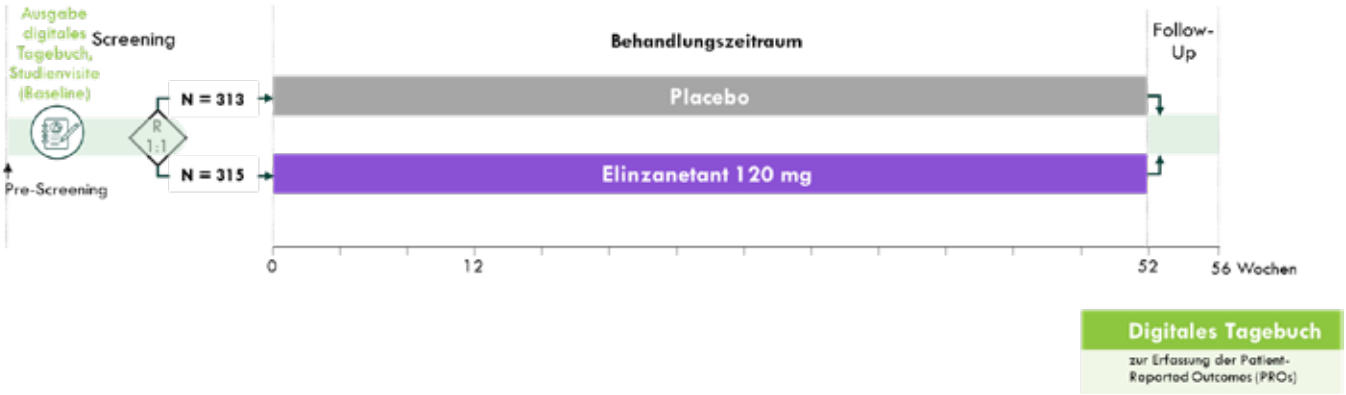

Abbildung 5: Studiendesign der Studie OASIS-3

Insgesamt wurden 628 Patientinnen im Verhältnis 1:1 auf zwei Behandlungsarme mit Elinzanetant und Placebo randomisiert. Eingeschlossen wurden Patientinnen im Alter zwischen 40 und 65 Jahren mit moderaten und schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert waren. Die Postmenopause musste durch Amenorrhoe (≥12 Monate oder ≥6 Monate mit FSH >40 IU/l und Estradiol <30 pg/ml) oder eine Hysterektomie bzw. beidseitige Oophorektomie (≥6 Wochen) oder eine Hyterektomie (≥6 Monate) mit FSH >40 mIU/ml und Estradiol <30 pg/ml nachgewiesen werden. Studienteilnehmerinnen mussten in den zwei Wochen vor Studienbeginn an mindestens 11 Tagen das HFDD ausgefüllt und dabei moderate und schwere Hitzewallungen, die mit der Menopause assoziiert sind, dokumentiert haben. Zudem wurden

nur die Patientinnen für die Studien berücksichtigt, die einen aktiven Behandlungsbedarf äußerten, also gezielt nach einer wirksamen Therapie gegen moderate bis schwere VMS suchten. Die Anzahl der VMS wurde mittels des HFDD erhoben, eines elektronischen Tagebuchs, und von den Patientinnen zweimal täglich eigenständig ausgefüllt wurde. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit und Datenqualität erhielten die Patientinnen einen klar definierten Leitfaden, der sowohl die Eintragungen im Tagebuch als auch die Einschätzung des Schweregrads der VMS standardisierte. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Zu Eintritt in die Studie wurden die Patientinnen in einer ärztlichen Beratung aufgeklärt und unterzeichneten nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eine informierte Einwilligung, die bestimmte Einschränkungen, wie die HT, umfasste. Zudem war Voraussetzung für die Teilnahme, dass die Frauen keine HT oder andere im Rahmen der Studie nicht zugelassene Medikamente einnahmen oder einnehmen wollten; bereits in Behandlung befindliche Frauen mussten ihre HT absetzen. Frauen, die nach Studieneinschluss nicht einverstanden mit der nicht zugelassenen Medikation waren, wurden noch vor der Randomisierung als Screening-Fehler aus der Studie ausgeschlossen. Während der Studie waren die Frauen durch das Studienpersonal jederzeit dazu angehalten Fragen zu stellen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden.

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant in einer Dosierung von 120 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo zu bewerten. Die Studie umfasste eine 6-wöchige Screeningphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase.

Im Rahmen der OASIS-Studien (OASIS-1, OASIS-2 und OASIS-3) wurde ein Patient Feedback Survey durchgeführt, um qualitative Rückmeldungen der Patientinnen zu ihrer gesamten Studienerfahrung zu erfassen. Die Ergebnisse verdeutlichen eine hohe Zufriedenheit der Patientinnen mit der Studiendurchführung als auch dem Prozess der Aufklärung und des Informed Consent. Zudem zeigt der Survey, dass die Teilnehmerinnen einen deutlichen Behandlungswunsch hinsichtlich ihrer VMS hatten. Der Survey zeigt, dass die Hauptgründe der Wunsch nach einer wirksamen Behandlung gegen VMS, die Verbesserung der Lebensqualität und das Vermeiden hormoneller Therapien war [82].

Studie NIRVANA

Die Studie NIRVANA ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant bei menopausalen Frauen mit Schlafstörungen untersucht (siehe Abbildung 6). Die Studie wurde an 39 Studienzentren in Nordamerika und Europa durchgeführt.

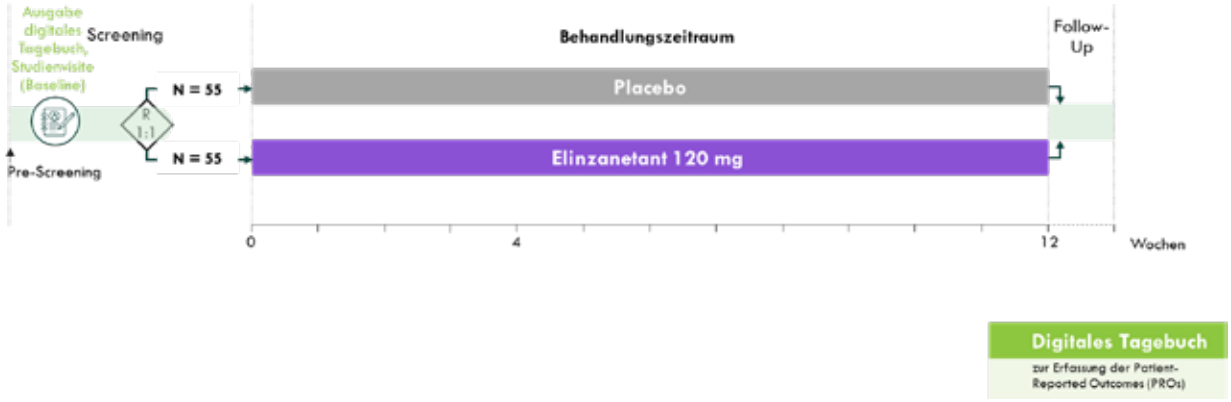

Abbildung 6: Studiendesign der Studie NIRVANA

Insgesamt wurden 110 Patientinnen im Verhältnis 1:1 auf zwei Behandlungsarme mit Elinzanetant und Placebo randomisiert. Eingeschlossen wurden Patientinnen im Alter zwischen 40 und 65 Jahren mit sowohl moderaten und schweren VMS als auch mit Schlafstörungen, die jeweils mit der Menopause assoziiert waren. Die Postmenopause musste durch das Serum FSH >40 IU/l und Estradiol <30 pg/ml nachgewiesen und eine Hysterektomie musste in den letzten 6 Wochen bevor Screening durchgeführt worden sein. Studienteilnehmerinnen mussten in den 2 Wochen vor Studienbeginn an mindestens 11 Tagen das HFDD ausgefüllt und dabei im Mittel mindestens 20 moderate und schwere Hitzewallungen pro Woche, die mit der Menopause assoziiert sind, dokumentiert haben. Des Weiteren mussten die Studienteilnehmerinnen von anhaltenden Schlafstörungen, die mit der Menopause assoziiert sind und die sich durch nächtliches Aufwachen und/oder schlechte Schlafqualität äußern, berichten. Die Schlafstörungen mussten zu einer Belastung oder Beeinträchtigung im sozialen, beruflichen oder in andere wichtigen Funktionsbereiche führen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden.

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant in einer Dosierung von 120 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo zu bewerten. Die Studie umfasste eine 6-wöchige Screeningphase, eine 12-wöchige Behandlungsphase, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase.

Studienpopulation

Die Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA konzentrieren sich auf Studienteilnehmerinnen, die für eine HT nicht in Frage kommen. Eingeschlossen waren Patientinnen mit Kontraindikationen gegenüber einer HT, Patientinnen, die zum Screening oder zu einem früheren Zeitpunkt eine HT erhielten und diese für die Studienteilnahme oder bereits in der Vergangenheit abgesetzt hatten sowie Patientinnen, die noch nie eine HT erhielten und gemeinsam mit ihrer Ärztin/ihrem Arzt die Entscheidung gegen eine solche Behandlung getroffen hatten. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patientinnen, die nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und ärztlicher Beratung eine HT bei vasomotorischen Beschwerden aktuell nicht in Betracht zogen oder von ihrer Ärztin/ihrem Arzt als nicht geeignet für eine HT eingestuft wurden sowie alle Patientinnen, die nie eine HT erhalten haben und ihre Symptome

bis zur Studienteilnahme als tolerabel empfunden haben, jedoch dann Hilfe gesucht haben oder aus anderen Gründen Unterstützung benötigten. Vor allem Patientinnen in den OASIS-Studien suchten gezielt nach einer wirksamen Behandlungsmöglichkeit für moderate bis schwere VMS. Viele von ihnen entschieden sich bewusst für eine Studienteilnahme aufgrund der angebotenen nicht-hormonellen Therapieoption. Im Rahmen der Rekrutierung kam es bei aber bei einigen potenziellen Teilnehmerinnen nicht zur Randomisierung (siehe Tabelle 4-16). Ein wesentlicher Grund dafür war, dass einige Frauen verbotene oder eingeschränkte Medikamente, wie hormonelle Therapien, Antidepressiva oder vergleichbare Substanzen, nicht innerhalb des vorgeschriebenen Washout-Zeitraums absetzen konnten. Daraus lässt sich ableiten, dass die verbleibenden randomisierten Patientinnen entweder medizinisch nicht für eine Hormontherapie geeignet waren oder eine solche Therapie bewusst ablehnten. Die Studienpopulation stellt damit eine besonders relevante Zielgruppe dar, für die nicht-hormonelle Therapieansätze von hoher klinischer Bedeutung sind. Somit bildet genau diese Studienpopulation die relevante Zielpopulation für die Nutzenbewertung. Für Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie in Frage kommen und sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben, ist davon auszugehen, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann.

Studie SWITCH-1

Die demografischen Charakteristika der Patientinnen in der SWITCH-1 waren insgesamt zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen beider Studienarme waren durchschnittlich 54,8 bis 55,6 Jahre alt. Im Alter zwischen 50 bis 59 Jahren waren 75,0% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 74,5% der Patientinnen im Kontrollarm. Die Mehrheit der Patientinnen war weißer Abstammung (71,2% vs. 80,9%). Der Großteil der Patientinnen waren nicht-hispanisch oder nicht-latino (96,2% vs. 95,7%). Die Patientinnen beider Studienarme hatten einen durchschnittlichen BMI von 27,2 bis 28,6 kg/m^2.

Auch die prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale waren zwischen den Studienarmen vergleichbar. Patientinnen beider Studienarme hatten täglich im Mittel 13,5 bzw. 11,8 moderate bis schwere VMS und die meisten Patientinnen hatten keine klinisch relevante Schlaflosigkeit (65,4% vs. 61,7%). Der Großteil der Patientinnen hatte weder Bluthochdruck (73,1% vs. 85,1%), noch eine Hysterektomie (76,9% vs. 72,3%), Oophorektomie (88,5% vs. 85,1%) oder ein Uterus-Leiomyom (96,2% vs. 97,9%). Die Dauer der Amenorrhö lag im Schnitt bei 7,5 bzw. 7,8 Jahren.

Insgesamt sind demografischen, prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patientinnen der Studie SWITCH-1 zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe auch Tabelle 4-15).

Studie OASIS-1

Die demografischen Charakteristika der Patientinnen in der OASIS-1 waren insgesamt zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen beider Studienarme waren durchschnittlich 54,6 bis 54,5 Jahre alt. Im Alter zwischen 50 bis 59 Jahren waren 67,8% der

Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 68,0% der Patientinnen im Kontrollarm. Die Mehrheit der Patientinnen war weißer Abstammung (75,9% vs. 78,2%). Der Großteil der Patientinnen waren nicht-hispanisch oder nicht-latino (90,5% vs. 90,9%). Die Patientinnen beider Studienarme hatten einen durchschnittlichen BMI von 27,8 bis 27,7 kg/m^2. Im Elinzanetant-Arm waren 23 Patientinnen (11,6%) derzeitige Raucherinnen, wohingegen 75,4% Nicht-Raucherinnen und 13,1% ehemalige Raucherinnen waren. Im Kontrollarm wurden 49 Raucherinnen (24,9%) erfasst, während 58,4% Patientinnen als Nicht-Raucherinnen und 16,8% als ehemalige Raucherinnen dokumentiert wurden.

Auch die prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale waren zwischen den Studienarmen vergleichbar. Patientinnen beider Studienarme hatten täglich im Mittel 13,4 bzw. 14,3 moderate bis schwere VMS. Im Elinzanetant-Arm hatten 32,7% der Patientinnen keine klinisch relevante Schlaflosigkeit und 38,2% der Patientinnen eine moderate Schlaflosigkeit, während im Kontrollarm 39,6% der Patientinnen keine klinisch relevante Schlaflosigkeit und 36,5% der Patientinnen eine moderate Schlaflosigkeit aufwiesen. Die meisten Patientinnen hatte weder Bluthochdruck (73,9% vs. 73,6%), noch eine Hysterektomie (57,8% vs. 58,4%), Oophorektomie (74,4% vs. 75,1%) oder ein Uterus-Leiomyom (76,9% vs. 74,1%). Die Dauer der Amenorrhö lag im Schnitt bei 7,2 bzw. 7,1 Jahren.

Auch in Bezug auf die Anzahl der Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kommen, zeigen sich in beiden Behandlungsarmen ähnliche Ergebnisse. Im Elinzanetant-Arm waren dies insgesamt 84,4% der Patientinnen und im Kontrollarm 84,3%. Dazu zählten Patientinnen mit Kontraindikationen gegenüber einer HT, Patientinnen, die zum Screening oder zu einem früheren Zeitpunkt eine HT erhielten und diese für die Studienteilnahme oder bereits in der Vergangenheit abgesetzt hatten sowie Patientinnen, die noch nie eine HT erhielten und gemeinsam mit ihrer Ärztin bzw. ihrem Arzt die Entscheidung gegen eine solche Behandlung getroffen hatten. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patientinnen, die nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und ärztlicher Beratung eine HT bei vasomotorischen Beschwerden aktuell nicht in Betracht zogen und Patientinnen, die nach körperlicher Untersuchung, Anamnese und Beratung von der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt als nicht geeignet für eine HT eingestuft wurden, sowie alle Patientinnen, die nie eine HT erhalten haben und ihre Symptome bis zur Studienteilnahme als tolerabel empfunden haben, jedoch dann Hilfe gesucht haben oder aus anderen Gründen Unterstützung benötigten. Diese Einordnung (Kontraindikation, Abbruch einer Hormonersatztherapie oder der Entscheidung gegen eine solche Therapie) wird als adäquat erachtet, um diese Patientenpopulation abzugrenzen.

Insgesamt sind die demografischen, prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patientinnen der Studie OASIS-1 zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe auch Tabelle 4-15).

Studie OASIS-2

Die demografischen Charakteristika der Patientinnen in der OASIS-2 waren insgesamt zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen beider Studienarme waren durchschnittlich 54,8 bis 54,4 Jahre alt. Im Alter zwischen 50 bis 59 Jahren waren 67,5% der

Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 69,5% der Patientinnen im Kontrollarm. Die Mehrheit der Patientinnen war weißer Abstammung (81,5% vs. 86,0%). Der Großteil der Patientinnen waren nicht-hispanisch oder nicht-latino (93,0% vs. 87,5%). Die Patientinnen beider Studienarme hatten einen durchschnittlichen BMI von 27,8 bis 28,0 kg/m^2. Im Elinzanetant-Arm waren 42 Patientinnen (21,0%) derzeitige Raucherinnen, wohingegen 58,5% Nicht-Raucherinnen und 20,5% ehemalige Raucherinnen waren. Im Kontrollarm wurden 32 Raucherinnen (16,0%) erfasst, während 67,5% Patientinnen als Nicht-Raucherinnen und 16,5% als ehemalige Raucherinnen dokumentiert wurden.

Auch die prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale waren zwischen den Studienarmen vergleichbar. Patientinnen beider Studienarme hatten täglich im Mittel 14,7 bzw. 16,2 moderate bis schwere VMS. Im Elinzanetant-Arm hatten 29,5% der Patientinnen keine klinisch relevante Schlaflosigkeit und 49,0% der Patientinnen eine moderate Schlaflosigkeit, während im Kontrollarm 35,0% der Patientinnen keine klinisch relevante Schlaflosigkeit und 40,0% der Patientinnen eine moderate Schlaflosigkeit aufwiesen. Die meisten Patientinnen hatten weder Bluthochdruck (68,9% vs. 70,5%), noch eine Hysterektomie (65,5% vs. 63,0%), Oophorektomie (88,0% vs. 80,0%) oder ein Uterus-Leiomyom (79,5% vs. 75,0%). Die Dauer der Amenorrhö lag im Schnitt bei 7,5 bzw. 6,7 Jahren.

Auch in Bezug auf die Anzahl der Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kommen, zeigen sich in beiden Behandlungsarmen ähnliche Ergebnisse. Die Kriterien für Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kamen, sind bereits in der Studienbeschreibung der OASIS-1 dargestellt Im Elinzanetant-Arm waren dies insgesamt 88,0% der Patientinnen und im Kontrollarm 90,5%.

Insgesamt sind die demografischen, prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patientinnen der Studie OASIS-2 zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe auch Tabelle 4-15).

Studie OASIS-3

Die demografischen Charakteristika der Patientinnen in der OASIS-3 waren insgesamt zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen beider Studienarme waren durchschnittlich 54,6 bis 54,9 Jahre alt. Im Alter zwischen 50 bis 59 Jahren waren 67,1% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 67,6% der Patientinnen im Kontrollarm. Die Mehrheit der Patientinnen war weißer Abstammung (76,7% vs. 80,3%). Der Großteil der Patientinnen waren nicht-hispanisch oder nicht-latino (85,0% vs. 86,7%). Die Patientinnen beider Studienarme hatten einen durchschnittlichen BMI von 27,6 kg/m^2. Im Elinzanetant-Arm waren 64 Patientinnen (20,4%) derzeitige Raucherinnen, wohingegen 56,5% Nicht-Raucherinnen und 23,0% ehemalige Raucherinnen waren. Im Kontrollarm wurden 53 Raucherinnen (16,8%) erfasst, während 60,0% Patientinnen als Nicht-Raucherinnen und 23,2% als ehemalige Raucherinnen dokumentiert wurden.

Auch die prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale waren zwischen den Studienarmen vergleichbar. Patientinnen beider Studienarme hatten täglich im Mittel 6,7 bzw. 6,8 moderate bis schwere VMS, wobei 54,0% bzw. 55,6% der Patientinnen ≥35 moderate bis schwere VMS zu Baseline dokumentierten. Im Elinzanetant-Arm hatten 49,8% der

Patientinnen keine klinisch relevante Schlaflosigkeit und 28,1% der Patientinnen eine moderate Schlaflosigkeit, während im Kontrollarm 45,1% der Patientinnen keine klinisch relevante Schlaflosigkeit und 31,7% der Patientinnen eine moderate Schlaflosigkeit aufwiesen. Die meisten Patientinnen hatte weder Bluthochdruck (72,2% vs. 70,2%) noch eine Hysterektomie (71,9% vs. 70,5%), Oophorektomie (88,5% vs. 85,4%) oder ein Uterus-Leiomyom (81,5% vs. 78,8%). Die Dauer der Amenorrhö lag im Schnitt bei 6,7 bzw. 7,2 Jahren.

Auch in Bezug auf die Anzahl der Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kommen, zeigen sich in beiden Behandlungsarmen ähnliche Ergebnisse. Die Kriterien für Patientinnen, die für eine HT nicht in Frage kamen, sind bereits in der Studienbeschreibung der OASIS-1 dargestellt Im Elinzanetant-Arm waren dies insgesamt 84,3% der Patientinnen und im Kontrollarm 83,2%.

Insgesamt sind die demografischen, prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patientinnen der Studie OASIS-3 zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe auch Tabelle 4-15).

Studie NIRVANA

Die demografischen Charakteristika der Patientinnen in der NIRVANA waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen beider Studienarme waren durchschnittlich 54,8 bis 54,9 Jahre alt. Im Alter zwischen 50 bis 59 Jahren waren 72,7% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm als auch im Kontrollarm. Die Mehrheit der Patientinnen war weißer Abstammung (72,7% vs. 81,8%). Der Großteil der Patientinnen waren nicht-hispanisch oder nicht-latino (65,5% vs. 63,3%). Die Patientinnen beider Studienarme hatten einen durchschnittlichen BMI von 27,6 bis 28,0 kg/m^2. Im Elinzanetant-Arm waren 10 Patientinnen (18,2%) derzeitige Raucherinnen, wohingegen 72,7% Nicht-Raucherinnen und 9,1% ehemalige Raucherinnen waren. Im Kontrollarm wurden 3 Raucherinnen (5,5%) erfasst, während 76,4% der Patientinnen als Nicht-Raucherinnen und 18,2% als ehemalige Raucherinnen dokumentiert wurden.

Auch die prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale waren zwischen den Studienarmen vergleichbar. Patientinnen beider Studienarme hatten täglich im Mittel 10,4 bzw. 10,8 moderate bis schwere VMS. Im Elinzanetant-Arm hatten 76,4% der Patientinnen ≥35 moderate bis schwere VMS pro Woche und im Kontrollarm waren es 78,2% der Patientinnen. Die meisten Patientinnen hatten weder Bluthochdruck (74,5% vs. 76,4%), noch eine Oophorektomie (74,5% vs. 65,5%) oder ein Uterus-Leiomyom (58,2% vs. 47,3%). Alle Patientinnen sowohl im Elinzanetant-Arm (100%), wie auch im Kontrollarm (100%) hatten eine Hysterektomie. Die Dauer der Amenorrhö lag im Schnitt bei 11,9 bzw. 12,3 Jahren.

Insgesamt sind die demografischen, prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patientinnen der Studie NIRVANA zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe auch Tabelle 4-15).

Patientendisposition

Studie SWITCH-1

In die Studie SWITCH-1 wurden insgesamt 760 Patientinnen gescreent, von denen 52 Patientinnen in den Elinzanetant-Arm und 47 Patientinnen in den Kontrollarm randomisiert wurden. Alle randomisierten Patientinnen wurden jeweils mit der Studienmedikation behandelt und 51 Patientinnen (98,1%) im Elinzanetant-Arm und 43 Patientinnen (91,5%) im Kontrollarm schlossen die Studie ab. Eine Patientin im Elinzanetant-Arm und 4 Patientinnen (8,5%) im Kontrollarm schlossen die Studie nicht ab. Die primären Gründe hierfür waren unerwünschte Ereignisse (0% vs. 4,3%) und die Rücknahme der Einwilligung (1,9% vs. 4,3%).

Studie OASIS-1

In die Studie OASIS-1 wurden insgesamt 1.535 Patientinnen gescreent, von denen 199 Patientinnen in den Elinzanetant-Arm und 197 Patientinnen in den Kontrollarm randomisiert wurden. Behandelt wurden 198 Patientinnen (99,5%) im Elinzanetant-Arm und 195 Patientinnen (99,0%) im Kontrollarm. Die Studie wurden von 157 Patientinnen (77,4%) im Elinzanetant-Arm und von 155 Patientinnen (78,7%) im Kontrollarm abgeschlossen. Insgesamt 29 Patientinnen (14,6%) und 32 Patientinnen (16,2%) brachen die Studie ab, die primären Gründe dafür waren: unerwünschte Ereignisse (3,5% vs. 4,6%), mangelnde Wirksamkeit (0% vs. 1,0%), Lost-to-follow-up (3,5% vs. 2,0%), Nichteinhaltung der Studienmedikation (1,0% vs. 1,5%), andere (0% vs. 0,5%), Entscheidung des Prüfarztes (1,5% vs. 0%), Entscheidung der Patientin (2,5% vs. 4,6%) und irrtümlich randomisiert (0,5% vs. 1,0%). Bei 4 Patientinnen (2,0%) im Elinzanetant-Arm und bei 2 Patientinnen (1,0%) im Kontrollarm war die Begründung fehlend.

Studie OASIS-2

In die Studie OASIS-2 wurden insgesamt 1.483 Patientinnen gescreent, von denen jeweils 200 Patientinnen in den Elinzanetant-Arm und in den Kontrollarm randomisiert wurden, von denen alle Patientinnen in beiden Behandlungsarmen behandelt wurden. Die Studie wurden von 157 Patientinnen (78,5%) im Elinzanetant-Arm und von 167 Patientinnen (83,5%) im Kontrollarm abgeschlossen, von denen 13 Patientinnen (6,5%) im Elinzanetant-Arm und 12 Patientinnen (6,0%) im Kontrollarm die Nachbehandlung oder den Follow-up abschlossen. Insgesamt 30 Patientinnen (15,0%) und 21 Patientinnen (10,5%) brachen die Studie ab, die primären Gründe dafür waren: unerwünschte Ereignisse (3,5% vs. 1,5%), mangelnde Wirksamkeit (0,5% vs. 0,5%), Lost-to-follow-up (3,0% vs. 0,5%), Nichteinhaltung der Studienmedikation (0,5% vs. 2,0%), andere (0,5% vs. 0,5%), Entscheidung der Patientin (7,0% vs. 5,0%) und Protokollverletzungen (0% vs. 0,5%).

Studie OASIS-3

In die Studie OASIS-3 wurden insgesamt 1.524 Patientinnen gescreent, von denen 313 Patientinnen in den Elinzanetant-Arm und 315 Patientinnen in den Kontrollarm randomisiert wurden. Behandelt wurden 312 Patientinnen (99,7%) im Elinzanetant-Arm und 315 Patientinnen (100,0%) im Kontrollarm. Die Studie wurden von 222 Patientinnen (70,9%) im Elinzanetant-Arm und von 231 Patientinnen (73,3%) im Kontrollarm abgeschlossen, von

denen 41 Patientinnen (13,1%) im Elinzanetant-Arm und 31 Patientinnen (9,8%) im Kontrollarm die Nachbehandlung oder den Follow-up abschlossen. Insgesamt 50 Patientinnen (16,0%) und 53 Patientinnen (16,8%) brachen die Studie ab, die primären Gründe dafür waren: unerwünschte Ereignisse (5,4% vs. 0,6%), mangelnde Wirksamkeit (0% vs. 1,9%), Lost-to follow-up (1,6% vs. 0,6%), Nichteinhaltung der Studienmedikation (0,6% vs. 1,0%), andere (1,3% vs. 1,0%), Entscheidung des Prüfarztes (0,3% vs. 1,3%), Entscheidung der Patientin 6,7% vs. 8,9%), Protokollverletzungen (0% vs. 0,6%), irrtümlich randomisiert (0% vs. 0,6%) und technische Probleme (0% vs. 0,3%).

Studie NIRVANA

In die Studie NIRVANA wurden insgesamt 338 Patientinnen gescreent, von denen 55 Patientinnen jeweils auf beide Behandlungsarme randomisiert wurden. Alle randomisierten Patientinnen wurden mit der Studienmedikation behandelt und 52 Patientinnen (94,5%) im Elinzanetant-Arm und 51 Patientinnen (92,7%) im Kontrollarm schlossen die Studie ab. Zwei Patientinnen (2,3%) im Elinzanetant-Arm sowie im Kontrollarm schlossen die Nachbehandlung oder die Follow-up-Visite ab. Eine Patientin im Elinzanetant-Arm (1,8%) und 2 Patientinnen im Kontrollarm (3,6%) haben die Studie nicht abgeschlossen. Die primären Gründe hierfür waren unerwünschte Ereignisse (0% vs. 1,8%), andere (1,8% vs. 0%) und Entscheidung der Patientin (0% vs. 1,8%).

Begleitmedikation

In keiner Studie bestanden zwischen den Studienarmen relevante Unterschiede in der Begleitmedikation (siehe Tabelle 4-17, Tabelle 4-18, Tabelle 4-19, Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21).

Folgetherapien

Folgetherapie nach Abbruch des Studienmedikaments wurden in keiner der Studien erhoben, da diese für die Indikation nicht relevant sind.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Endpunkte sind in der Meta-Analyse zu Woche 12 sowie auch für die OASIS-3 zu Woche 52 zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-23 und Tabelle 4-24).

Vergleichbarkeit der Studien

Die eingeschlossenen Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA sind in großen Teilen identisch in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studiendesign und analytische Auswertung der Ergebnisse. Die jeweils betrachtete Studienpopulation in den einzelnen Studien ist auch bezüglich ihrer demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika ebenfalls in großen Teilen vergleichbar und kann somit in einer Meta-Analyse, wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, zusammengefasst werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der SWITCH-1-, OASIS-1-, OASIS-2-, OASIS-3- und NIRVANA-Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulationen entsprechen hinsichtlich ihrer demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale weitgehend der Zielpopulation in Deutschland. Es liegen keine Hinweise vor, die einer Übertragbarkeit entgegenstehen.

In allen eingeschlossenen Studien war ein hoher Anteil weißer Patientinnen (mit bis zu 83,8 %) vertreten. Es ist somit hinsichtlich der Ethnizität eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse gegeben. Darüber hinaus erfolgte die Rekrutierung überwiegend in Europa und Nordamerika, wo ähnliche Versorgungsstandards herrschen. Diese strukturellen und demografischen Parallelen sprechen insgesamt für eine hohe Relevanz und gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungssituation in Deutschland.

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag zwischen 54,6 Jahren (Standardabweichung [Standard Deviation, SD]: 4,8) und 55,1 Jahren (SD: 4,1). Laut der Deutschen Menopause Gesellschaft (2019) tritt die Menopause bei deutschen Frauen meist im Alter von 51 bis 52 Jahren auf.

Der durchschnittliche BMI der Studienpopulationen lag zwischen 27,6 und 27,9 kg/m² und ist damit leicht höher als der mittlere BMI der weiblichen deutschen Bevölkerung, der bei Frauen im Alter von 50 bis 55 Jahren bei 25,4 kg/m² und bei 60- bis 65-Jährigen bei 25,7 kg/m² liegt [83]. Da ein Zusammenhang zwischen BMI und dem Auftreten von VMS besteht [84, 85], ist davon auszugehen, dass Frauen mit VMS-Beschwerden einen höheren BMI aufweisen als die allgemeine weibliche Bevölkerung. Der BMI der Studienpopulationen erscheint daher auch in diesem Aspekt gut auf deutsche Patientinnen mit VMS übertragbar.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Studienpopulationen der genannten Studien die demografischen Charakteristika der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext adäquat abbilden. Die Ergebnisse der Studien sind daher als relevant und übertragbar auf deutsche Patientinnen mit menopausalen VMS einzuschätzen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SWITCH-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
NIRVANA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-25ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien.

Die Patientinnen der Dosisfindungsstudie SWITCH-1 wurden zentral im Verhältnis 1:1:1:1:1 in eine der fünf Behandlungsgruppen randomisiert (Elinzanetant 40 mg, Elinzanetant 80 mg, Elinzanetant 120 mg und Elinzanetant 160 mg und Placebo). Patientinnen in OASIS-1, OASIS-2 und OASIS-3 wurden jeweils zentral im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Rest der Welt). Sowohl Patientinnen als auch die behandelnden Personen waren über den gesamten Zeitraum der Studien verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial dieser Studien als niedrig bewertet.

In die Studie NIRVANA wurden ebenfalls Patientinnen zentral im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der durchschnittlichen wöchentlichen Häufigkeit moderater bis schwerer Hitzewallungen (einschließlich nächtlicher Hitzewallungen) in den 14 Tagen vor Screening (<35 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche vs. ≥35-<50 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche vs. ≥50 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche). In der Studie NIRVANA wurden 16 Patientinnen eingeschlossen, die zuvor bereits an einer der OASIS-Studien teilgenommen hatten. Diese Patientinnen wurden erneut rekrutiert und in der Studie NIRVANA neu randomisiert. Um potenzielle Verzerrungen bei den Ergebnissen in den folgenden IPD-Meta-Analysen zu vermeiden, wurden doppelt-

randomisierte Patientinnen in der Studie NIRVANA bei der Durchführung von der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, da ihre erneute Teilnahme die Annahme unabhängiger Beobachtungen verletzt, die für statistische Auswertungen, insbesondere bei gepoolten Analysen oder Meta-Analysen, grundlegend ist. Die Einzelergebnisse der Studie NIRVANA mit der gesamten Studienpopulation werden dennoch dargestellt. Daher wird insgesamt auch für die Studie NIRVANA das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität								Lebensqualität	Verträglichkeit und Sicherheit
	Gesamtmortalität[a]	VMS-Häufigkeit (HFDD)	VMS-Schweregrad (HFDD)	Schlafstörungen (HFDD)	Schlafstörungen (PROMIS SD-SF-8b)	Schlafstörungen (ISI Total Score)	Schlafqualität (PSQI)	Depression (BDI-II)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MENQOL/MENQOL-I	UE
SWITCH-1	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja
OASIS-1	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
OASIS-2	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
OASIS-3	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja
NIRVANA	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja

a: Mortalität wurde im Rahmen der UE erhoben.
Für die SWITCH-1 wurde zusätzlich noch der Endpunkt HFRDIS-Score und für die NIRVANA die Endpunkte WASO und GAD-7 erhoben. Für die OASIS-1, OASIS-2 und NIRVANA wurde zusätzlich noch der PGI-C und PGI-S erhoben. Diese sind für diese Nutzenbewertung nicht relevant und sind im Anhang 4-G zu finden.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte

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

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

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

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

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 VMS-Häufigkeit – RCT

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

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von VMS-Häufigkeit

Studie	Operationalisierung
SWITCH-1	Erfassung der VMS: Den Patientinnen wird ein elektronisches Tagebuch (eDiary) zur Verfügung gestellt, indem sie die Anzahl der Hitzewallungen sowie deren Schweregrad auf einer Skala von 1 bis 3 (mild, moderat oder schwer) und die Anzahl nächtlicher Aufwachphasen dokumentieren. Die Patientinnen sollen das eDiary zweimal täglich ausfüllen, beginnend am Abend des Screenings und fortlaufend über die gesamte Studiendauer bis zum abschließenden Follow-up-Besuch. Jeden Abend sollen die Patientinnen die Gesamtanzahl der Hitzewallungen pro Schweregrad berichten, die sie tagsüber seit dem Aufwachen erlebt haben. Jeden Morgen nach dem Aufwachen dokumentieren sie die Anzahl der nächtlichen Aufwachphasen sowie die Gesamtanzahl der Hitzewallungen pro Schweregrad, die während der Nacht aufgetreten sind. Die Schwere jeder Hitzewallung wird von der Patientin wie folgt eingestuft: - Mild: Hitzegefühl ohne Schwitzen

Studie	Operationalisierung
	- Moderat: Hitzegefühl mit Schwitzen; Fähigkeit, die Aktivität fortzusetzen - Schwer: Hitzegefühl mit Schwitzen, das zur Einstellung der Aktivität führt Eine nächtliche Hitzewallung, durch die die Patientinnen aus dem Schlaf erwachen, sollte als „schwer“ eingestuft werden. Nach dem Erwachen sind weitere Hitzewallungen entsprechend ihrem Schweregrad zu dokumentieren. Für jeden Zeitpunkt/Visite (Baseline, Woche 1, 2, 4, 8 und 12) werden zusammenfassende Statistiken erstellt, die die Daten aus den sieben Tagen mit mindestens einem verfügbaren eDiary-Eintrag am Abend und/oder am Morgen vor dem Zeitpunkt verwendet: - Diese sieben Tage müssen nicht aufeinanderfolgend sein. - Da die im morgendlichen Tagebuch erfassten Daten dem vorhergehenden Kalendertag zugeordnet werden (ein Tagebuchtag besteht aus einem Abend- und einem Morgeneintrag, in dieser Reihenfolge), kann das morgendliche Tagebuch mit denselben Kalenderdatum wie in der Visite in die Berechnung einbezogen werden. - Für die Woche 1 werden die ersten sieben Tage nach Baseline mit mindestens einem verfügbaren Eintrag am Abend und/oder am Morgen verwendet. VMS-Häufigkeit: Die Berechnung der mittleren täglichen Häufigkeit: $\frac{\text{Anzahl der VMS, die während der letzten 7 Tage im Tagebuch eingetragen wurden (mit mindestens einer verfügbaren Eintrag am Abend und/oder am Morgen)}}{7}$ Wenn an einem Tag keine VMS gemeldet werden, wird die Häufigkeit auf 0 gesetzt. Bei der Berechnung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS werden nur solche in die Berechnung einbezogen, d. h. die milden VMS, die berichtet wurden, werden ausgeschlossen. Im Weiteren erfolgt die Berechnung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS, bei der alle (milde, moderate und schwere) VMS eingeschlossen werden. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[a]:* · Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 · Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 Es erfolgt eine präspezifizierte Auswertung der Häufigkeit der VMS über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Region (Nordamerika vs. Rest der Welt), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Behandlung und Zeit und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert werden im Modell berücksichtigt. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben wich die MMRM-Analyse leicht von der präspezifizierten Vorgehensweise ab. Es wurden alle verfügbaren kontinuierlichen Daten ohne Imputation verwendet. Die Kovariablen und die Modellstruktur entsprachen dem SAP; die Zeitvariable wurde jedoch kontinuierlich statt kategorial modelliert. Dadurch wird ein Informationsverlust vermieden. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer

Studie	Operationalisierung
	Irrelevanzschwelle von 0,2. Zusätzlich wird die präspezifizierte Responder-Analyse dargestellt. Responder-Analysen führen durch die Dichotomisierung zu Informationsverlust und geringerer statistischer Power. Daher wurden MMRM-Analysen als primäre Auswertungsmethode gewählt. Es werden Anzahl und Anteil der Patientinnen mit partieller Reduktion um ≥50% und ≥80% der Häufigkeit der VMS zu Woche 12 gegenüber der Baseline analysiert. · Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS · Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS · Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS · Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS Der Behandlungseffekt wird mittels einer Responder-Analyse unter Anwendung eines GLM, stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Rest der Welt), geschätzt. Zur Berechnung wird entweder die Mantel-Haenszel-Methode oder die Logit-Methode verwendet (im Fall von 0 Ereignissen). Die Ergebnisse werden als OR, RR und RD dargestellt, jeweils mit 95%-KI und p-Werten, berechnet durch den Wald-Test mittels Normalverteilungsapproximation.
OASIS-1	<u>Erfassung der VMS:</u> In der Studie wurden die VMS von den Patientinnen zweimal täglich elektronisch mithilfe des HFDD erfasst. Das HFDD soll morgens nach dem Aufwachen und abends vor dem Schlafengehen auf einem Tablet (Handgerät) ausgefüllt werden. Die Einträge im HFDD erfassen die Anzahl der milden, moderaten und schweren VMS, die tagsüber und nachts aufgetreten sind. Zusätzlich werden morgens die Anzahl der nächtlichen Aufwachphasen sowie die durch VMS verursachten Schlafstörungen dokumentiert. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Der Schweregrad der VMS wurde wie folgt definiert: - Mild: Hitzegefühl ohne Schwitzen - Moderat: Hitzegefühl mit Schwitzen; Fähigkeit, die Aktivität fortzusetzen - Schwer: Hitzegefühl mit Schwitzen, das zur Einstellung der Aktivität führt Die Berechnung der Häufigkeit und Schweregrads von VMS von einem Tag besteht aus dem Abendeintrag und dem Morgeneintrag des darauffolgenden Tages. Ein Tag wird als verfügbar für die Berechnung der Häufigkeit und des Schweregrads von VMS angesehen, wenn mindestens der Abend- oder der Morgeneintrag (des darauffolgenden Tages) vorhanden ist. Die tägliche Anzahl der VMS wird als Summe der dokumentierten VMS berechnet. Eine retrospektive Dateneingabe ist nur für eine begrenzte Zeit möglich: Für die Morgeneingabe kann die nachträgliche Eingabe am selben Tag zwischen 11:00 und 23:59 Uhr erfolgen und für die Abendeingabe kann die Eingabe in der Zeit von Mitternacht bis 10:59 Uhr des darauffolgenden Tages erfolgen. Wenn nur ein Eintrag verfügbar ist, wird nur dieser Eintrag für die Berechnung an diesem Tag verwendet. Zur Bewertung der Häufigkeit und des Schweregrads der VMS werden die täglichen Erfassungen aggregiert, um eine durchschnittliche tägliche Häufigkeit und einen durchschnittlichen täglichen Schweregrad der VMS aus den Daten einer bestimmten Woche zu berechnen. Falls für mehr als zwei Tage innerhalb einer Woche Daten fehlen, wird der Wert für diese Woche als fehlend gewertet und es erfolgt keine Imputation der fehlenden Werte. <u>VMS-Häufigkeit:</u> Die Häufigkeit der moderaten bis schweren VMS zu Baseline wird berechnet, indem alle verfügbaren Tage während der 14 Tage vor Behandlungsbeginn zu einer

Studie	Operationalisierung
	durchschnittlichen täglichen Häufigkeit aggregiert werden. Die Berechnung erfolgt nachfolgender Formel: $$\frac{\text{Gesamtanzahl der moderaten bis schwere VMS während der 14 Tage vor Behandlungsbeginn}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Daten}}$$ Gemäß Einschlusskriterien müssen mindestens elf Tage für die Ermittlung der Baseline verfügbar sein. Die Häufigkeit moderater bis schwerer VMS wird für jede Woche während der Behandlungsdauer anhand der verfügbaren Daten der jeweiligen Woche berechnet. Die Daten werden zu einer durchschnittlichen täglichen Häufigkeit aggregiert, basierend auf folgender Formel: $$\frac{\text{Gesamtanzahl der moderaten bis schwere VMS in der jeweiligen Woche}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Daten in dieser Woche}}$$ Wenn an mehr als zwei Tagen innerhalb einer Woche keine Daten vorliegen, wird der Wert für diese Woche als fehlend gesetzt und es erfolgt keine Imputation der fehlenden Werte. Die Häufigkeit der VMS wird für jede Woche der Behandlungsphase berechnet, basierend auf den verfügbaren Daten der jeweiligen Woche. Speziell zu Woche 12 sind das die Tage 78-84. Tag 1 entspricht dem Tag des Behandlungsbeginns. Die Berechnung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS erfolgt analog zur zuvor beschriebenen Vorgehensweise, wobei zusätzlich die milden VMS in die Auswertung einbezogen werden. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:* Analysen werden analog zu der Studie SWITCH-1 durchgeführt. Neben den MMRM-Analysen und den Responder-Analysen erfolgt auch eine Ereigniszeit-Analyse anhand eines nach dem Faktor geografische Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) adjustierten Cox-Regressionsmodell. · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12

Studie	Operationalisierung
	Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
OASIS-2	Analog zu OASIS-1
OASIS-3	Analog zu OASIS-1 Ergänzend zu den Analysen zu Woche 12 werden noch Analysen bis zu Woche 50 durchgeführt. · Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS · Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS · Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS · Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS · Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS · Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 50 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 50 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50 · Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50
NIRVANA	Analog zu OASIS-1

a: Die FAS-Population umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für VMS-Häufigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SWITCH-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NIRVANA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-28 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Häufigkeit der VMS wurde in der Studie SWITCH-1 anhand eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies traf auf alle randomisierten Patientinnen zu, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Bei den Studien OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA wurde die Anzahl der VMS mittels des HFDD, eines elektronischen Tagebuchs, von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in allen eingeschlossenen Studien nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten des HFDD zur VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit moderater und schwerer VMS / milder, moderater und schwerer VMS				
Baseline	810	803 (99,1)	807	804 (99,6)
Woche 1	810	801 (98,9)	807	794 (98,4)
Woche 2	810	787 (97,2)	807	783 (97,0)
Woche 3	810	721 (89,0)	807	724 (89,7)
Woche 4	810	766 (94,6)	807	766 (94,9)
Woche 5	810	703 (86,8)	807	709 (87,9)
Woche 6	810	683 (84,3)	807	698 (86,5)
Woche 7	810	683 (84,3)	807	692 (85,7)
Woche 8	810	729 (90,0)	807	726 (90,0)
Woche 9	810	671 (82,8)	807	681 (84,4)
Woche 10	810	663 (81,9)	807	678 (84,0)
Woche 11	810	657 (81,1)	807	674 (83,5)
Woche 12	810	682 (84,2)	807	704 (87,2)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten des HFDD zur VMS-Häufigkeit unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit moderater und schwerer VMS / milder, moderater und schwerer VMS				
Baseline	810	803 (99,1)	807	804 (99,6)
Woche 1	808	801 (99,1)	802	794 (99,0)
Woche 2	807	787 (97,5)	802	783 (97,6)
Woche 3	805	721 (89,6)	799	724 (90,6)
Woche 4	798	766 (96,0)	792	766 (96,7)
Woche 5	793	703 (88,7)	787	709 (90,1)
Woche 6	787	683 (86,8)	786	698 (88,8)
Woche 7	783	683 (87,2)	779	692 (88,8)
Woche 8	780	729 (93,5)	771	726 (94,2)
Woche 9	778	671 (86,2)	767	681 (88,8)
Woche 10	774	663 (85,7)	764	678 (88,7)
Woche 11	769	657 (85,4)	763	674 (88,3)
Woche 12	767	682 (88,9)	761	704 (92,5)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-31: Rücklaufquoten des HFDD zur VMS-Häufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit moderater und schwerer VMS / milder, moderater und schwere VMS				
Baseline	313	312 (99,7)	315	315 (100,0)
Woche 1	313	310 (99,0)	315	313 (99,4)
Woche 2	313	304 (97,1)	315	309 (98,1)
Woche 3	313	297 (94,9)	315	302 (95,9)
Woche 4	313	294 (93,9)	315	298 (94,6)
Woche 5	313	287 (91,7)	315	293 (93,0)
Woche 6	313	278 (88,8)	315	291 (92,4)
Woche 7	313	278 (88,8)	315	286 (90,8)
Woche 8	313	276 (88,2)	315	282 (89,5)
Woche 9	313	270 (86,3)	315	281 (89,2)
Woche 10	313	267 (85,3)	315	278 (88,3)
Woche 11	313	264 (84,3)	315	280 (88,9)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 12	313	258 (82,4)	315	278 (88,3)
Woche 23	313	240 (76,7)	315	249 (79,0)
Woche 24	313	241 (77,0)	315	248 (78,7)
Woche 35	313	232 (74,1)	315	236 (74,9)
Woche 36	313	232 (74,1)	315	238 (75,6)
Woche 49	313	218 (69,6)	315	223 (70,8)
Woche 50[a]	313	211 (67,4)	315	220 (69,8)

a: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 23–24, 35–36 sowie 49–50.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten des HFDD zur VMS-Häufigkeit unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit moderater und schwerer VMS / milder, moderater und schwerer VMS				
Baseline	313	312 (99,7)	315	315 (100,0)
Woche 1	312	310 (99,4)	314	313 (99,7)
Woche 2	311	304 (97,7)	314	309 (98,4)
Woche 3	311	297 (95,5)	314	302 (96,2)
Woche 4	308	294 (95,5)	311	298 (95,8)
Woche 5	305	287 (94,1)	308	293 (95,1)
Woche 6	303	278 (91,7)	307	291 (94,8)
Woche 7	301	278 (92,4)	304	286 (94,1)
Woche 8	300	276 (92,0)	301	282 (93,7)
Woche 9	299	270 (90,3)	301	281 (93,4)
Woche 10	297	267 (89,9)	300	278 (92,7)
Woche 11	295	264 (89,5)	299	280 (93,6)
Woche 12	295	258 (87,5)	298	278 (93,3)
Woche 23	284	240 (84,5)	284	249 (87,7)
Woche 24	284	241 (84,9)	281	248 (88,3)
Woche 35	278	232 (83,5)	278	236 (84,9)
Woche 36	278	232 (83,5)	276	238 (86,2)
Woche 49	273	218 (79,9)	267	223 (83,5)
Woche 50[a]	273	211 (77,3)	266	220 (82,7)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)

a: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 23–24, 35–36 sowie 49–50.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-33: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS-Häufigkeit bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS										
Meta-Analyse[bc]	803	10,88 (8,87)	798	-5,98 [-6,30; -5,66]	804	11,39 (10,64)	795	-3,56 [-3,88; -3,24]	-2,42 (0,22) [-2,85; -1,99] Hedges'g **-0,53 [-0,63; -0,43]**	**<0,0001**
SWITCH-1	52	13,54 (7,17)	52	-5,80 [-6,57; -5,03]	47	11,82 (4,42)	47	-3,28 [-4,10; -2,45]	-2,53 (0,57) [-3,66; -1,39] Hedges' g **-0,89 [-1,30; -0,47]**	**<0,0001**
OASIS-1	199	13,38 (6,57)	197	-7,77 [-8,54; -7,01]	197	14,26 (13,94)	193	-4,81 [-5,59; -4,04]	-2,96 (0,55) [-4,05; -1,87] Hedges' g **-0,54 [-0,74; -0,34]**	**<0,0001**
OASIS-2	199	14,66 (11,08)	199	-9,01 [-9,76; -8,27]	200	16,16 (11,15)	197	-5,84 [-6,59; -5,10]	-3,17 (0,54) [-4,23; -2,12] Hedges' g **-0,59 [-0,79; -0,39]**	**<0,0001**
OASIS-3	312	6,71 (7,15)	309	-4,43 [-4,69; -4,16]	315	6,81 (6,15)	313	-2,72 [-2,99; -2,46]	-1,70 (0,19) [-2,08; -1,33] Hedges' g **-0,71 [-0,88; -0,55]**	**<0,0001**
NIRVANA	50	10,43 (8,51)	50	-4,55 [-5,52; -3,57]	52	10,77 (8,83)	52	-2,59 [-3,55; -1,63]	-1,96 (0,68) [-3,31; -0,60] Hedges' g -0,56 [-0,95; -0,16]	**0,0050**

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS										
Meta-Analyse[b]	803	13,78 (11,40)	798	-7,19 [-7,59; -6,79]	804	14,60 (14,84)	795	-4,42 [-4,81; -4,02]	-2,77 (0,28) [-3,31; -2,23] Hedges' g **-0,48 [-0,58; -0,38]**	**<0,0001**
SWITCH-1	52	15,39 (7,91)	52	-5,89 [-6,70; -5,08]	47	14,04 (5,57)	47	-3,53 [-4,40; -2,67]	-2,36 (0,60) [-3,55; -1,17] Hedges' g **-0,79 [-1,20; -0,38]**	**0,0001**
OASIS-1	199	16,61 (9,32)	197	-8,96 [-9,92; -8,00]	197	17,98 (21,16)	193	-5,89 [-6,87; -4,91]	-3,07 (0,70) [-4,44; -1,70] Hedges' g **-0,44 [-0,65; -0,24]**	**<0,0001**
OASIS-2	199	18,41 (14,92)	199	-10,84 [-11,77; -9,92]	200	20,53 (15,40)	197	-6,91 [-7,83; -5,99]	-3,93 (0,67) [-5,24; -2,62] Hedges' g **-0,59 [-0,79; -0,39]**	**<0,0001**
OASIS-3	312	9,03 (8,74)	309	-5,47 [-5,81; -5,13]	315	9,11 (7,57)	313	-3,40 [-3,73; -3,06]	-2,07 (0,24) [-2,55; -1,59] Hedges' g **-0,68 [-0,84; -0,52]**	**<0,0001**
NIRVANA	50	13,77 (10,75)	50	-6,14 [-7,29; -4,98]	52	14,19 (10,47)	52	-3,79 [-4,93; -2,65]	-2,34 (0,81) [-3,95; -0,74] Hedges' g -0,56 [-0,96; -0,17]	**0,0046**

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet. b: Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen. c: Das Ergebnis der Meta-Analyse wurde trotz statistisch signifikanter Heterogenität dargestellt, wurde jedoch nicht zur Bewertung und Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.										

Die durchgeführte Meta-Analyse zur mittleren Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS weist eine heterogene Datenlage auf (p-Wert des Interaktionstests=0,0269). Alle Studien zeigen jeweils einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95 %-KI] der SWITCH-1: -0,89 [-1,30; -0,47], der OASIS-1: -0,54 [-0,74; -0,34], der OASIS-2: -0,59 [-0,79; -0,39], der OASIS-3: -0,71 [-0,88; -0,55] und der NIRVANA: -0,56 [-0,95; -0,16**]. Hinsichtlich der mittleren Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS zeigt sich bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests: 0,0896) ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI] der Meta-Analyse: -0,48 [-0,58; -0,38]).**

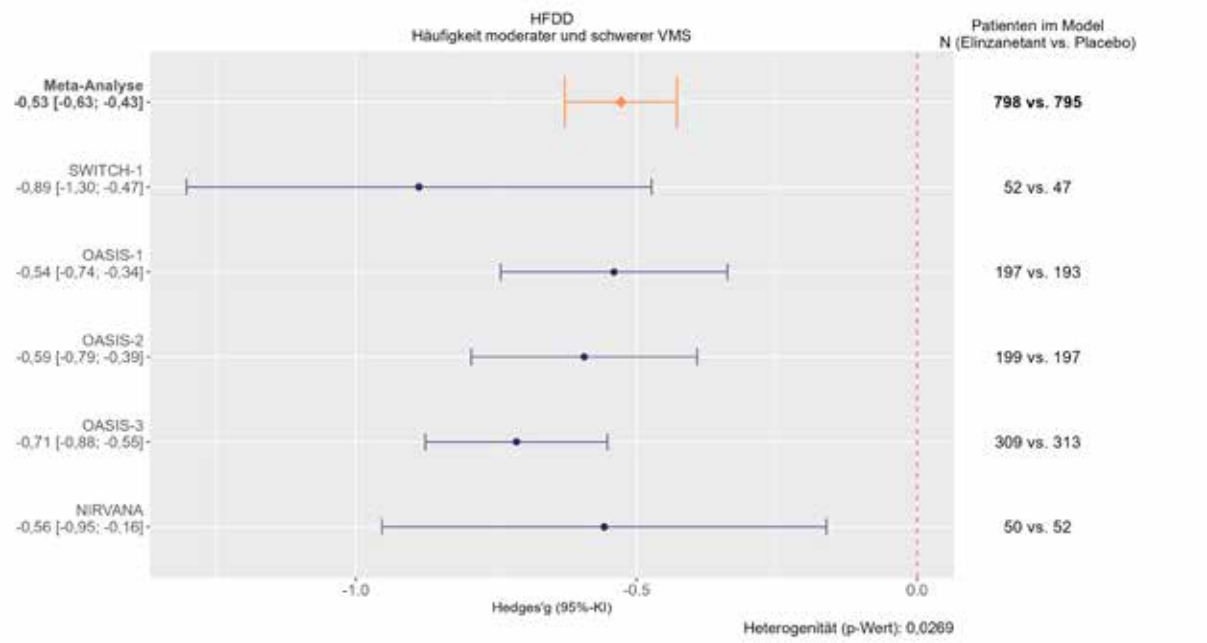

Abbildung 7: Forest-Plot der mittleren Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
HFDD: Hot Flush Daily Diary; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

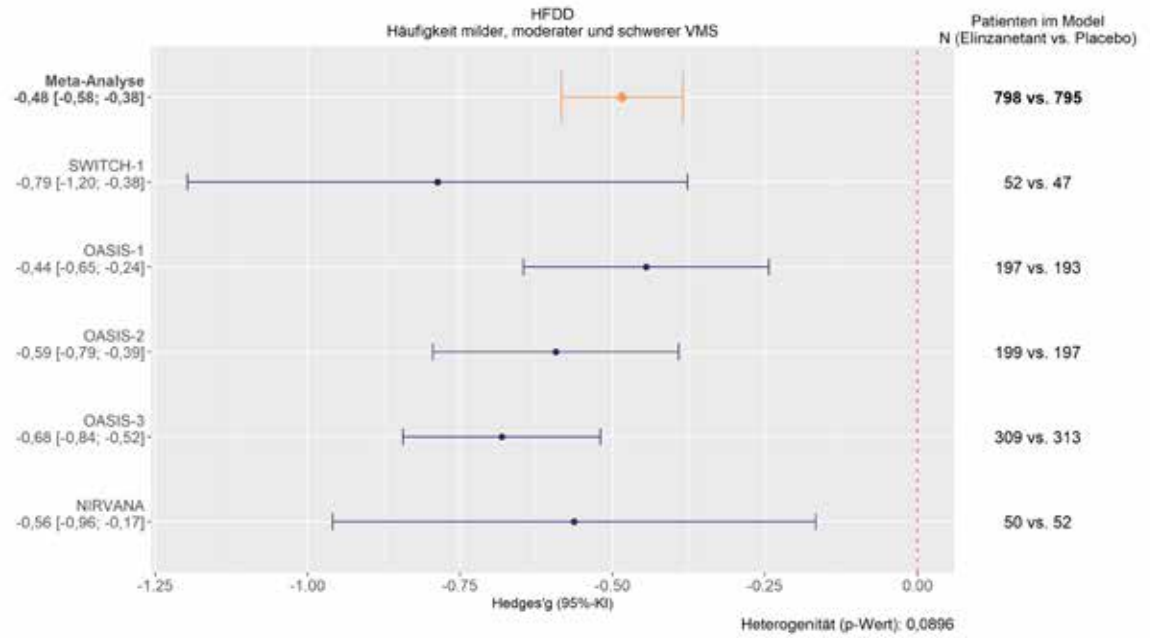

Abbildung 8: Forest-Plot der mittleren Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

HFDD: Hot Flush Daily Diary; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

Darüber hinaus werden im Folgenden Verlaufskurven der einzelnen Studien für die mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwere VMS (aufgrund der heterogenen Datenlage werden die Studien nicht zusammengefasst) und die Verlaufskurve der Meta-Analyse für die mittlere Veränderung der milden, moderaten und schweren VMS gezeigt. Diese zeigen jeweils eine kontinuierliche Abnahme der mittleren Häufigkeit moderater bis schwerer VMS bzw. der milden, moderaten und schweren VMS unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. Erste Unterschiede waren bereits ab Woche 1 zu beobachten und zeigt einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12 (siehe Abbildung 11 bis Abbildung 16). Anschließend blieb die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert bis zum Behandlungsende erhalten (siehe auch die Verlaufskurven der einzelnen Studien in Anhang 4-G).

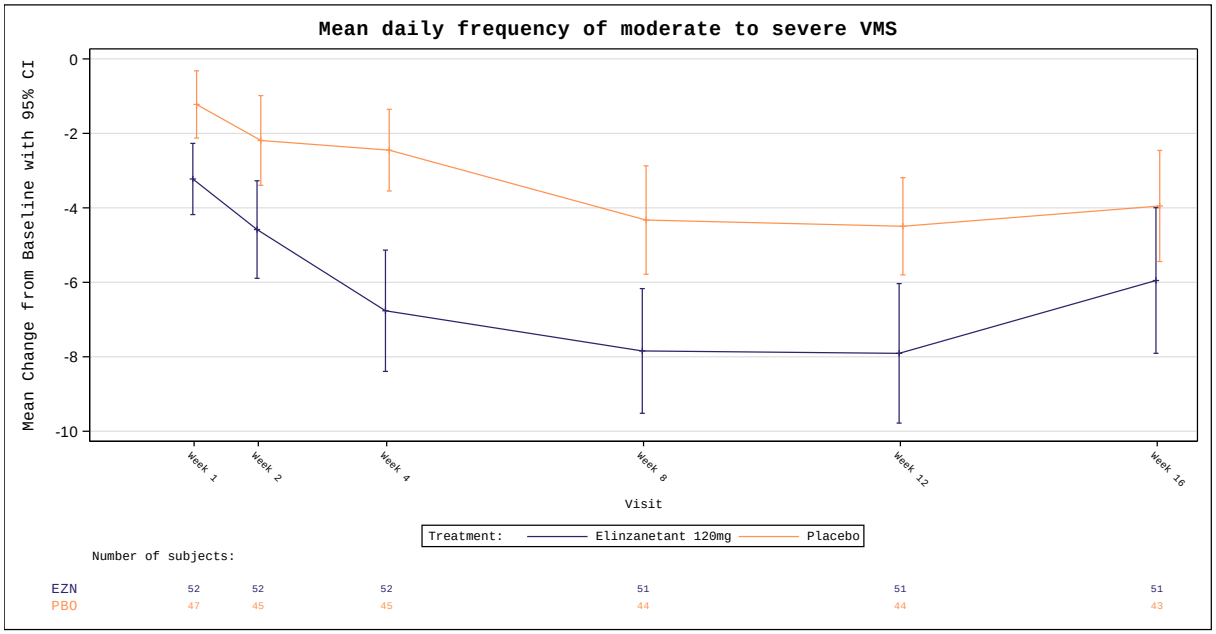

Abbildung 9: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 16 (SWITCH-1)
VMS: Vasomotorische Symptome

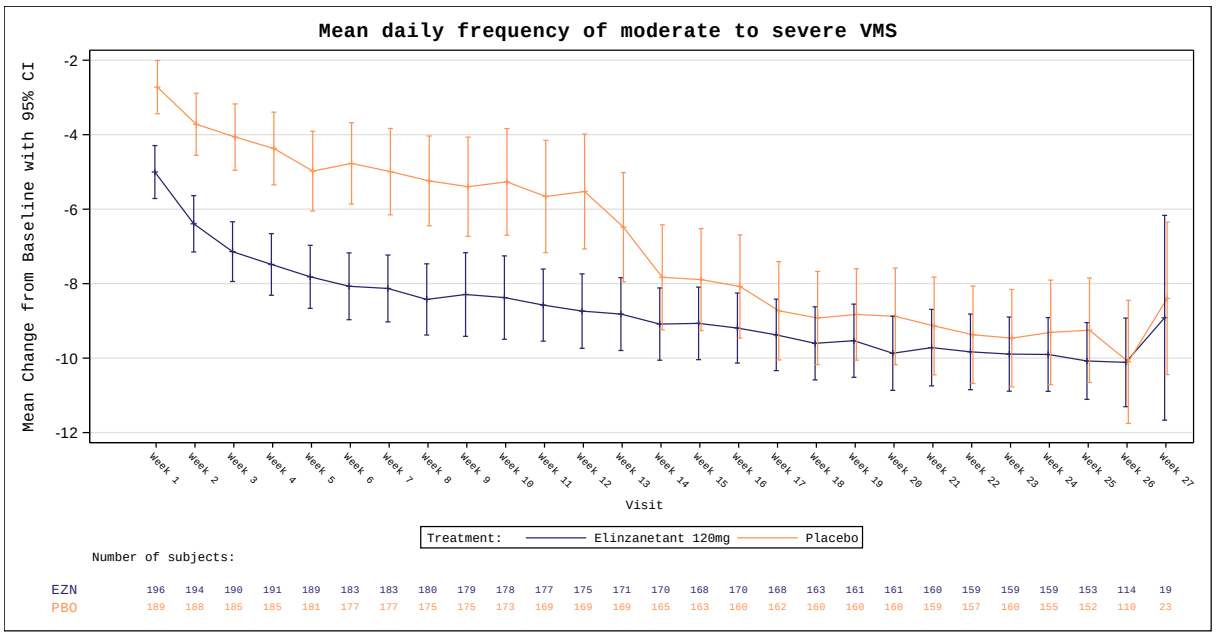

Abbildung 10: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 27 (OASIS-1)
VMS: Vasomotorische Symptome

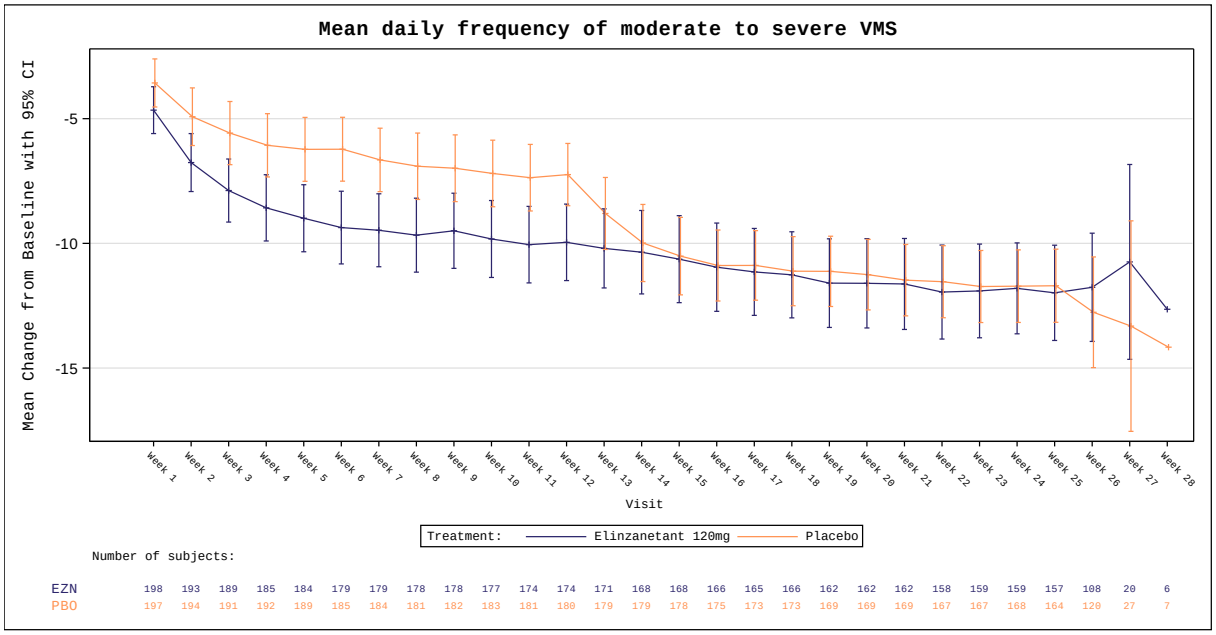

Abbildung 11: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 28 (OASIS-2)
VMS: Vasomotorische Symptome

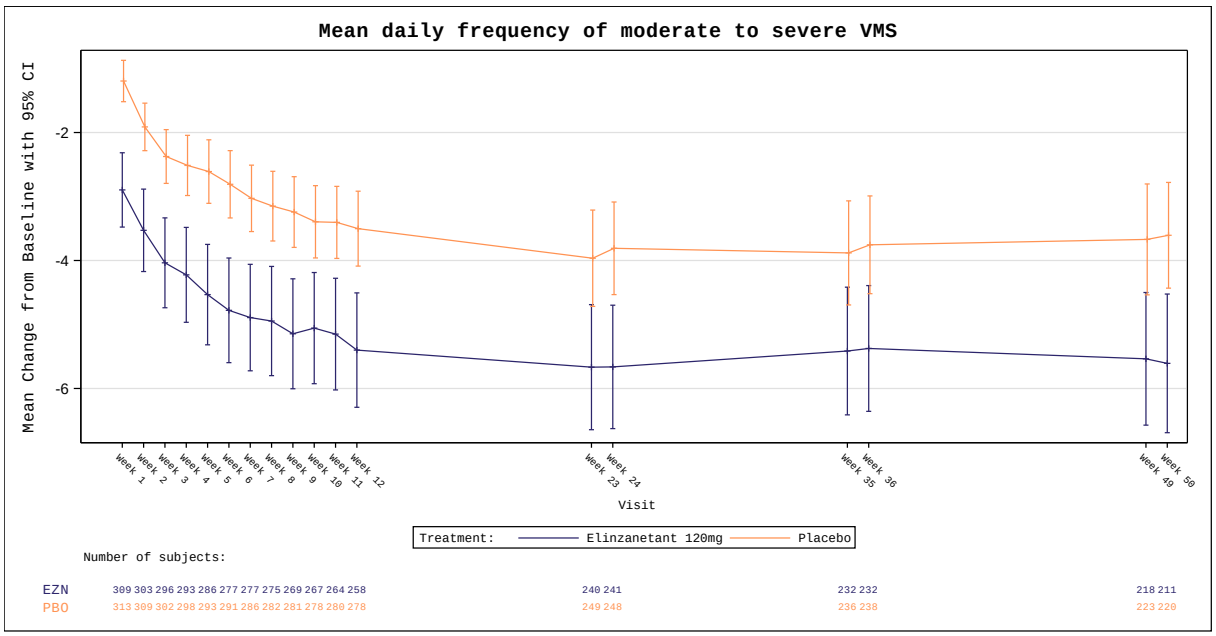

Abbildung 12: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3)
VMS: Vasomotorische Symptome

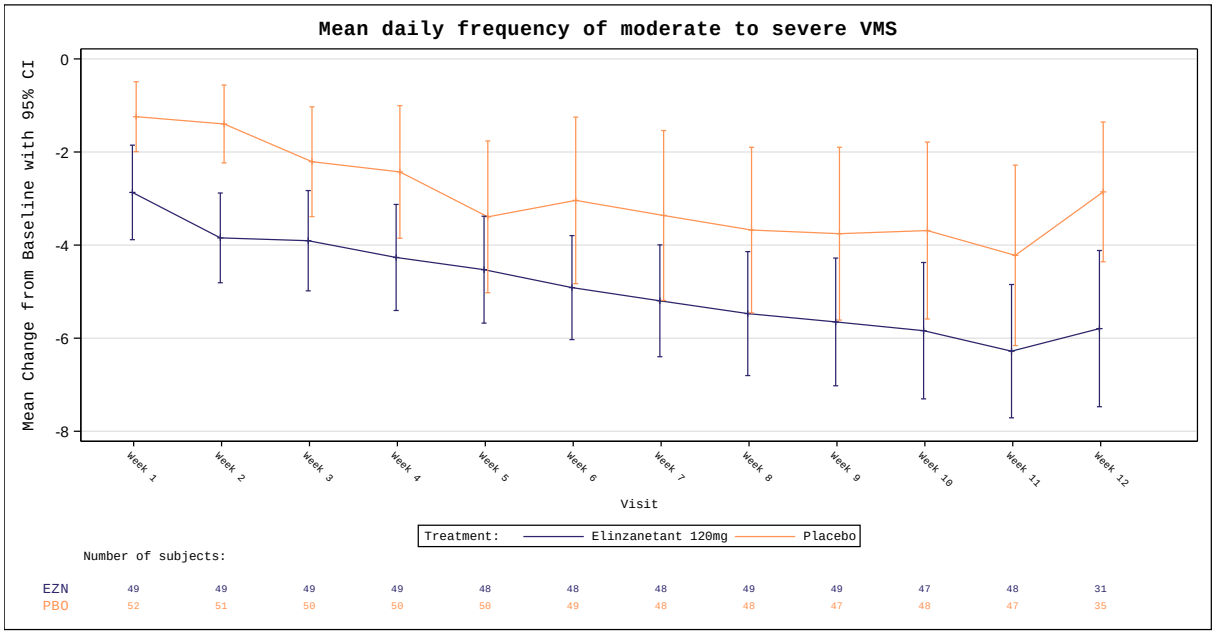

Abbildung 13: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 12 (NIRVANA)
VMS: Vasomotorische Symptome

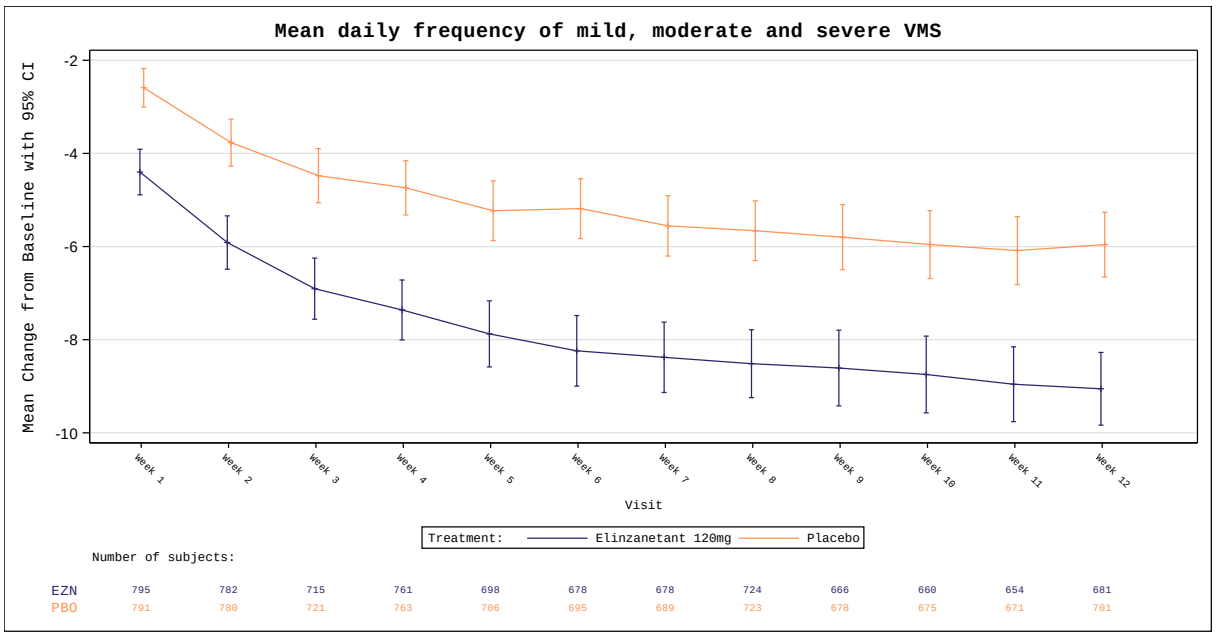

Abbildung 14: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der milden, moderaten und schweren VMS bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
VMS: Vasomotorische Symptome

Tabelle 4-34: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS-Häufigkeit bis zu Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie OASIS-3	**Elinzanetant**				**Placebo**				**Elinzanetant vs. Kontrolle**	
	N	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS										
	312	6,71 (7,15)	309	-4,77 [-4,98; -4,56]	315	6,81 (6,15)	313	-2,97 [-3,18; -2,76]	-1,80 (0,15) [-2,09; -1,50] Hedges' g **-0,96 [-1,12; -0,79]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS										
	312	9,03 (8,74)	309	-5,92 [-6,20; -5,65]	315	9,11 (7,57)	313	-3,73 [-4,00; -3,45]	-2,20 (0,20) [-2,59; -1,81] Hedges' g **-0,89 [-1,06; -0,73]**	**<0,0001**

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

Die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bzw. der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS zu Woche 50 der OASIS-3-Studie zeigen jeweils einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI] der MMRM-Analysen zu Woche 50 der OASIS-3: -0,96 [-1,12; -0,79] bzw. -0,89 [-1,06; -0,73]).**

Auch die folgenden Verlaufskurven über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie OASIS-3 zeigen jeweils eine kontinuierliche Abnahme der mittleren Veränderung der Häufigkeit moderater bis schwerer VMS bzw. der milden, moderaten und schweren VMS unter Elinzanetant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es ist deutlich erkennbar, dass die stärkste mittlere Abnahme der Häufigkeit der VMS innerhalb der ersten 12 Wochen erzielt wird. Die Ergebnisse zu Woche 50 bestätigen die Ergebnisse zu Woche 12 und zeigen einen anhaltenden Behandlungseffekt.

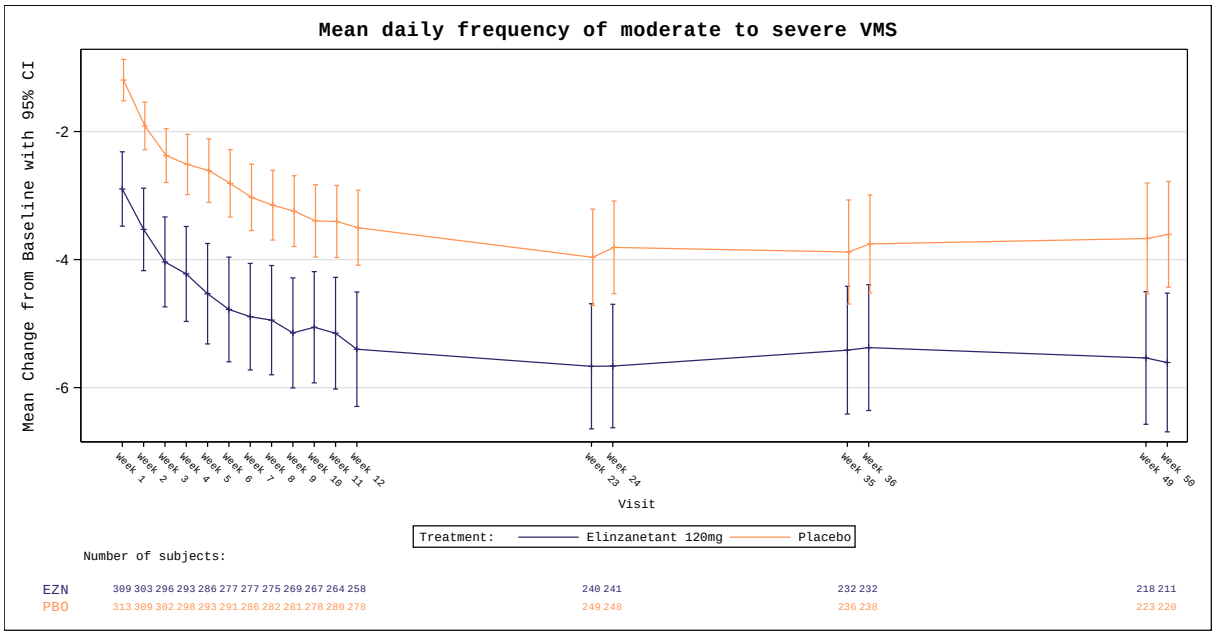

Abbildung 15: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der moderaten und schweren VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3)
VMS: Vasomotorische Symptome

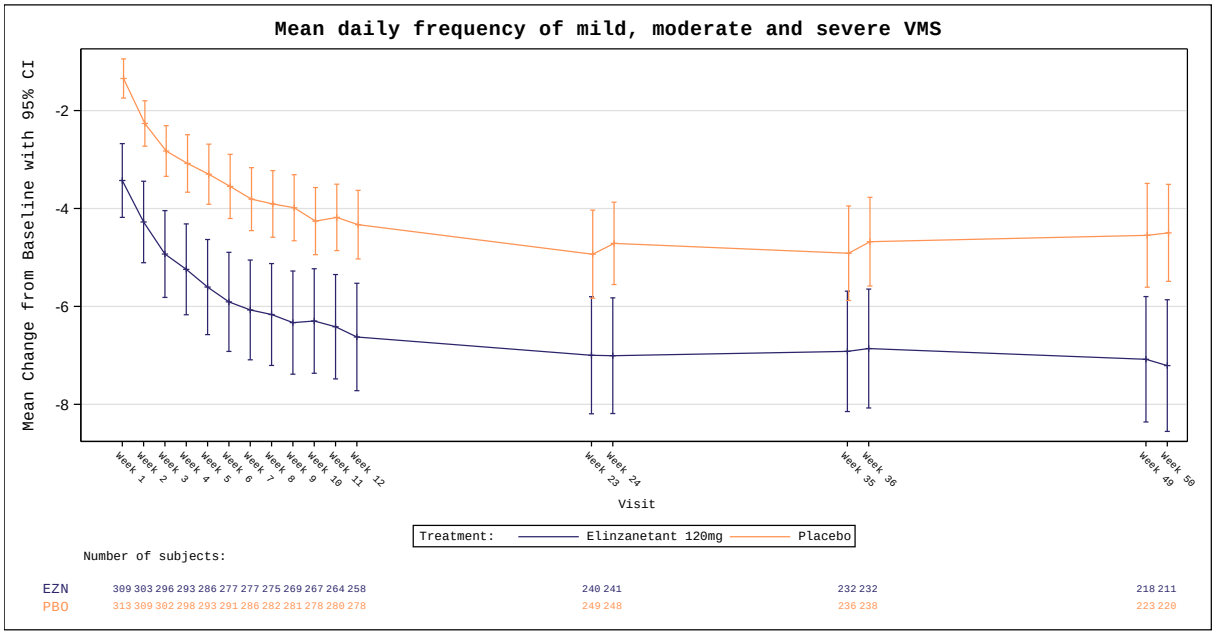

Abbildung 16: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der milden, moderaten und schweren VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3)
VMS: Vasomotorische Symptome

Tabelle 4-35: Responder-Analysen für die VMS-Häufigkeit zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS								
Meta-Analyse[b]	810	514 (63,5)	807	348 (43,1)	1,47 [1,34; 1,62]	2,34 [1,91; 2,87]	0,20 [0,16; 0,25]	**<0,0001**
SWITCH-1	52	32 (61,5)	47	17 (36,2)	1,71 [1,10; 2,65]	2,83 [1,25; 6,42]	0,25 [0,06; 0,45]	**0,0169**
OASIS-1	199	125 (62,8)	197	71 (36,0)	1,74 [1,41; 2,16]	3,04 [2,01; 4,60]	0,27 [0,17; 0,36]	**<0,0001**
OASIS-2	200	130 (65,0)	200	87 (43,5)	1,49 [1,24; 1,80]	2,46 [1,63; 3,69]	0,22 [0,12; 0,31]	**<0,0001**
OASIS-3	313	211 (67,4)	315	161 (51,1)	1,32 [1,15; 1,51]	1,98 [1,43; 2,73]	0,16 [0,09; 0,24]	**<0,0001**
NIRVANA	55	21 (38,2)	55	14 (25,5)	1,51 [0,86; 2,64]	1,82 [0,80; 4,11]	0,13 [-0,04; 0,30]	0,1542
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS								
Meta-Analyse[b]	810	331 (40,9)	807	189 (23,4)	1,75 [1,51; 2,03]	2,30 [1,85; 2,86]	0,17 [0,13; 0,22]	**<0,0001**
SWITCH-1	52	16 (30,8)	47	8 (17,0)	1,83 [0,86; 3,91]	2,20 [0,84; 5,77]	0,14 [-0,03; 0,30]	0,1188
OASIS-1	199	78 (39,2)	197	34 (17,3)	2,27 [1,60; 3,22]	3,12 [1,95; 4,99]	0,22 [0,13; 0,30]	**<0,0001**
OASIS-2	200	80 (40,0)	200	42 (21,0)	1,90 [1,39; 2,62]	2,51 [1,61; 3,91]	0,19 [0,10; 0,28]	**<0,0001**
OASIS-3	313	147 (47,0)	315	98 (31,1)	1,51 [1,23; 1,85]	1,96 [1,42; 2,72]	0,16 [0,08; 0,23]	**<0,0001**
NIRVANA	55	14 (25,5)	55	8 (14,5)	1,72 [0,79; 3,76]	1,96 [0,75; 5,12]	0,11 [-0,04; 0,26]	0,1728
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS								
Meta-Analyse[b]	810	473 (58,4)	807	304 (37,7)	1,55 [1,40; 1,72]	2,37 [1,94; 2,90]	0,21 [0,16; 0,25]	**<0,0001**
SWITCH-1	52	22 (42,3)	47	14 (29,8)	1,43 [0,82; 2,47]	1,73 [0,75; 3,98]	0,13 [-0,06; 0,31]	0,2045
OASIS-1	199	118 (59,3)	197	66 (33,5)	1,77 [1,41; 2,22]	2,91 [1,93; 4,39]	0,26 [0,16; 0,35]	**<0,0001**
OASIS-2	200	116 (58,0)	200	77 (38,5)	1,51 [1,22; 1,86]	2,24 [1,50; 3,36]	0,20 [0,10; 0,29]	**0,0001**
OASIS-3	313	201 (64,2)	315	135 (42,9)	1,50 [1,29; 1,75]	2,39 [1,73; 3,29]	0,21 [0,14; 0,29]	**<0,0001**

Studie	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
NIRVANA	55	20 (36,4)	55	14 (25,5)	1,42 [0,80; 2,51]	1,65 [0,73; 3,75]	0,11 [-0,07; 0,28]	0,2316
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS								
Meta-Analyse[b]	810	253 (31,2)	807	124 (15,4)	2,04 [1,68; 2,46]	2,54 [1,99; 3,24]	0,16 [0,12; 0,20]	**<0,0001**
SWITCH-1	52	9 (17,3)	47	5 (10,6)	1,61 [0,58; 4,46]	1,74 [0,54; 5,63]	0,07 [-0,07; 0,20]	0,3555
OASIS-1	199	63 (31,7)	197	20 (10,2)	3,12 [1,96; 4,96]	4,08 [2,36; 7,07]	0,22 [0,14; 0,29]	**<0,0001**
OASIS-2	200	59 (29,5)	200	26 (13,0)	2,27 [1,50; 3,44]	2,81 [1,68; 4,69]	0,17 [0,09; 0,24]	**0,0001**
OASIS-3	313	112 (35,8)	315	69 (21,9)	1,63 [1,27; 2,11]	1,99 [1,40; 2,83]	0,14 [0,07; 0,21]	**0,0002**
NIRVANA	55	14 (25,5)	55	5 (9,1)	2,77 [1,07; 7,17]	3,35 [1,12; 10,03]	0,16 [0,02; 0,30]	**0,0353**

a: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.
b: Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

In der Meta-Analyse der partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS erzielten bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstest =0,2475) 63,5% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 43,1% der Patientinnen im Kontrollarm dieses Ansprechen. Zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm (63,5% vs. 43,1%; RR [95%-KI]: 1,47 [1,34; 1,62]; p-Wert: <0,0001).** Auch bei der Meta-Analyse der partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS erzielten bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests=0,3403) 40,9% eine partielle Reduktion um ≥80%. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant vor (RR [95%-KI]: 1,75 [1,51; 2,03]; p-Wert: <0,0001).**

Bezieht man zusätzlich noch die milden VMS in die Meta-Analyse ein, so zeigen sich ebenfalls jeweils bei homogener Datenlage bei der ≥50%igen und ≥80%igen Reduktion der milden, moderaten und schweren VMS **signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant gegenüber dem Kontrollarm (58,4% vs. 37,7; RR [95%-KI]: 1,55 [1,40; 1,72]; p-Wert: <0,0001) und 31,2% vs. 15,4%; RR [95%-KI]: 2,04 [1,68; 2,46]; p-Wert: <0,0001).**

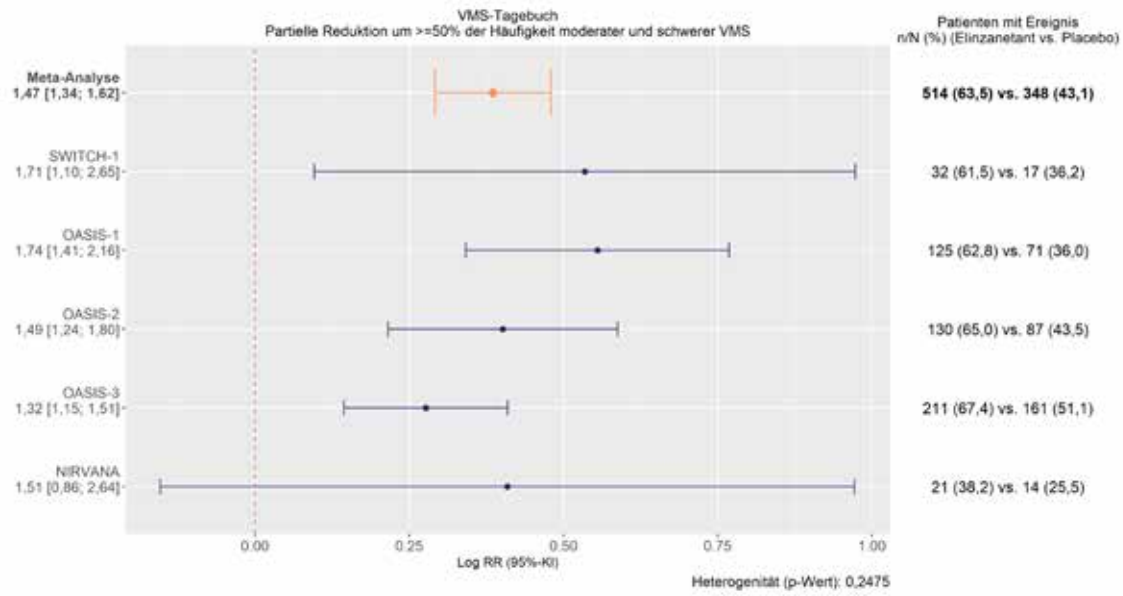

Abbildung 17: Forest-Plot des Endpunkts partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

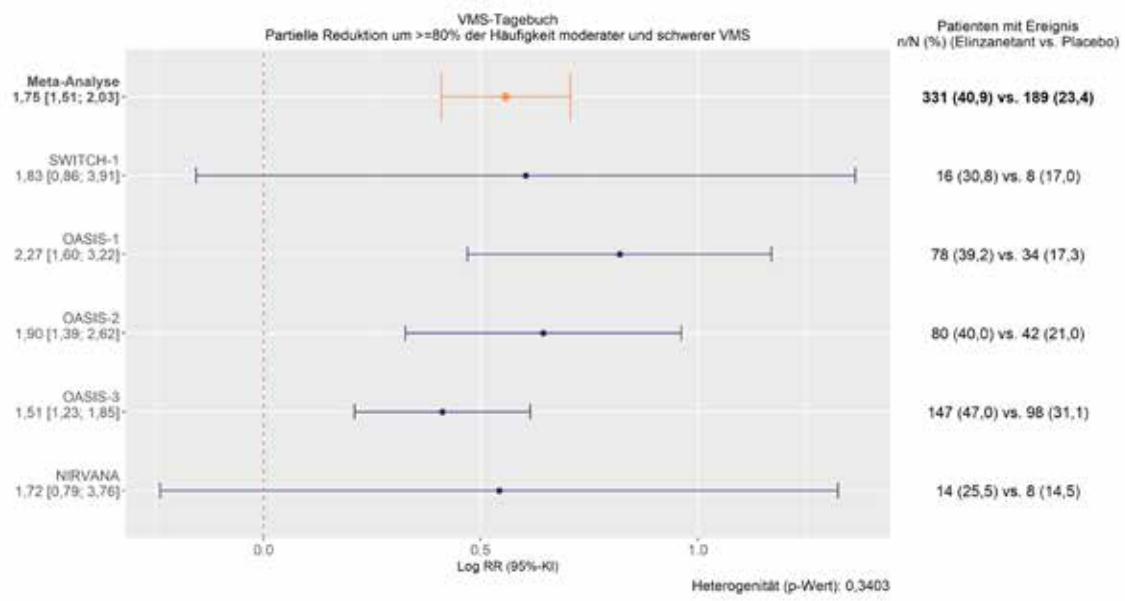

Abbildung 18: Forest-Plot des Endpunkts partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

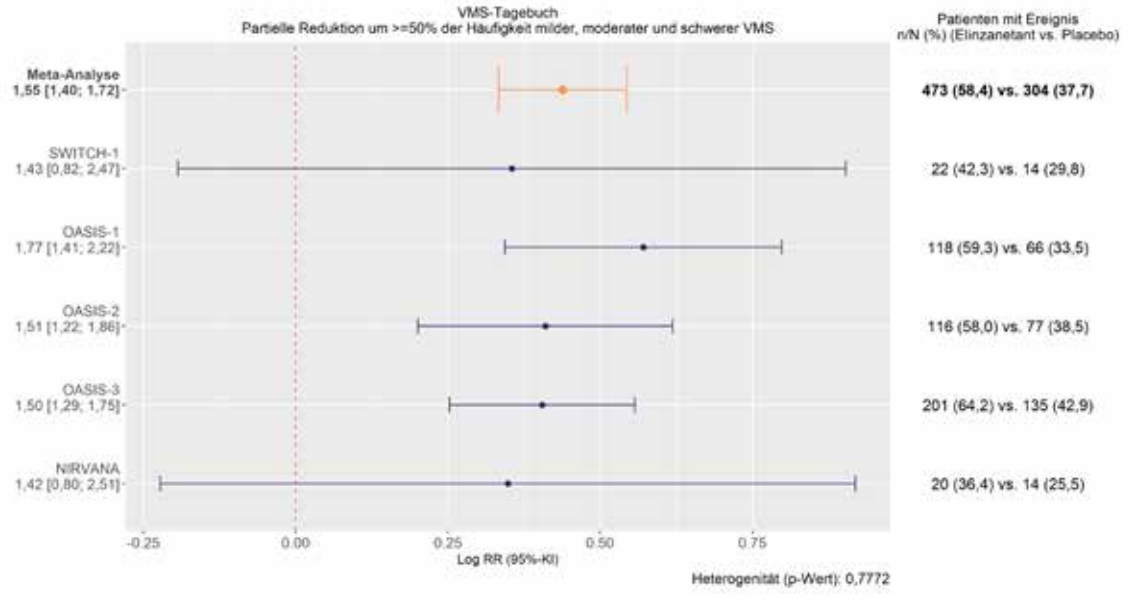

Abbildung 19: Forest-Plot des Endpunkts partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

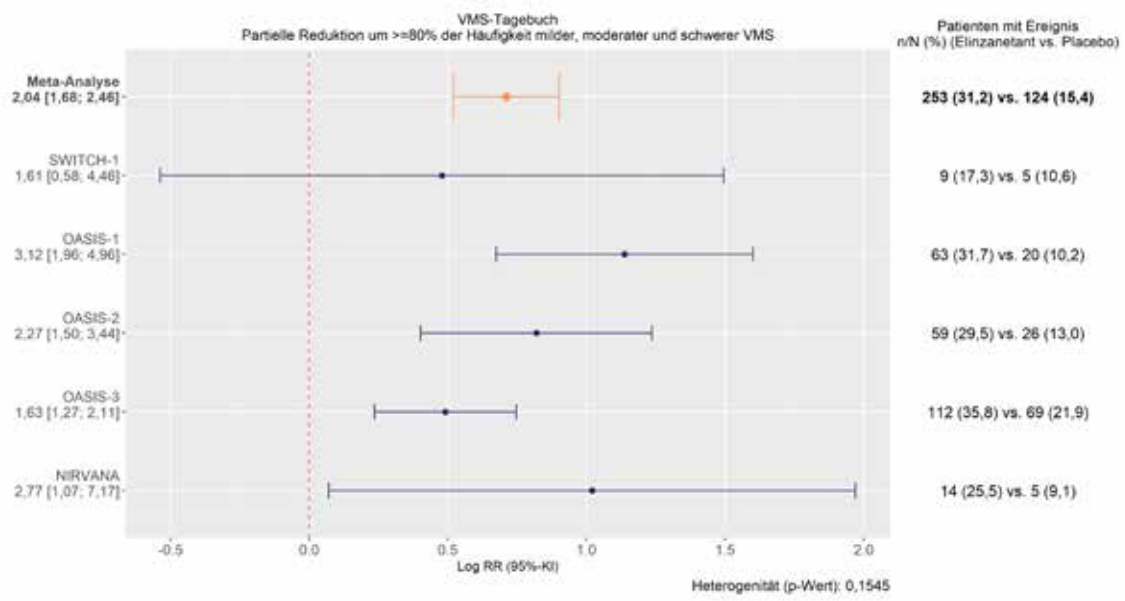

Abbildung 20: Forest-Plot des Endpunkts partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

Tabelle 4-36: Responder-Analyse für die VMS-Häufigkeit zu Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie OASIS-3	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS								
	313	175 (55,9)	315	132 (41,9)	1,33 [1,13; 1,57]	1,76 [1,28; 2,41]	0,14 [0,06; 0,22]	**0,0005**
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS								
	313	136 (43,5)	315	92 (29,2)	1,49 [1,20; 1,84]	1,86 [1,34; 2,59]	0,14 [0,07; 0,22]	**0,0003**
Partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS								
	313	164 (52,4)	315	121 (38,4)	1,36 [1,14; 1,62]	1,77 [1,28; 2,43]	0,14 [0,06; 0,22]	**0,0005**
Partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS								
	313	117 (37,4)	315	71 (22,5)	1,66 [1,29; 2,13]	2,05 [1,44; 2,90]	0,15 [0,08; 0,22]	**<0,0001**

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

Während der 50-wöchigen Behandlungsphase der OASIS-3 erreichten 55,9% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 41,9% der Patientinnen im Kontrollarm eine ≥50%ige Reduktion der Häufigkeit moderater und schwerer VMS. Zwischen beiden Behandlungsarmen liegt ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant im Vergleich zur Kontrolle vor (RR: [95%-KI]: 1,33 [1,13; 1,57]; p-Wert: 0,0005).** Auch bei der Analyse der Reduktion der VMS-Häufigkeit um ≥80% nach 50 Wochen zeigt sich ein **signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant im Vergleich zur Kontrolle (43,5% vs. 29,2%; RR: [95%-KI]: 1,49 [1,20; 1,84]; p-Wert: 0,0003).**

Werden die milden VMS in die Responder-Analysen mit einbezogen, so zeigen sich ebenfalls bei der ≥50%igen und ≥80%igen Reduktion milder, moderater und schwerer VMS **statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Elinzanetant gegenüber der Kontrolle (52,4% vs. 38,4%; RR: [95%-KI]: 1,36 [1,14; 1,62]; p-Wert: 0,0005 und 37,4% vs. 22,5%; RR: [95%-KI]: 1,66 [1,29; 2,13]; p-Wert: <0,0001**). Die Ergebnisse zu Woche 50 bestätigen die Ergebnisse zu Woche 12 und verweisen auf einen anhaltenden Behandlungseffekt.

Tabelle 4-37: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt VMS-Häufigkeit bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert[a]
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	758	503 (66,4)	4,00 [4,00; 5,00]	760	469 (61,7)	6,00 [5,00; 7,00]	1,18 [1,04; 1,34]	**0,0109**
OASIS-1	199	121 (60,8)	6,00 [4,00; 8,00]	197	111 (56,3)	7,00 [5,00; 11,00]	1,10 [0,85; 1,42]	0,4888
OASIS-2	200	122 (61,0)	4,00 [3,00; 7,00]	200	106 (53,0)	10,00 [5,00; N.B.]	1,25 [0,96; 1,62]	0,0983
OASIS-3	313	230 (73,5)	3,00 [3,00; 4,00]	315	219 (69,5)	5,00 [4,00; 6,00]	1,21 [1,01; 1,46]	**0,0419**
NIRVANA	55	34 (61,8)	5,00 [2,00; 11,00]	55	36 (65,5)	5,00 [3,00; 8,00]	1,00 [0,62; 1,59]	0,9874
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	758	385 (50,8)	10,00 [9,00; 12,00]	760	334 (43,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,21 [1,05; 1,41]	**0,0097**
OASIS-1	199	94 (47,2)	N.B. [9,00; N.B.]	197	74 (37,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,25 [0,92; 1,69]	0,1548
OASIS-2	200	90 (45,0)	N.B. [10,00; N.B.]	200	74 (37,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,24 [0,91; 1,69]	0,1673
OASIS-3	313	177 (56,5)	7,00 [6,00; 9,00]	315	159 (50,5)	11,00 [8,00; N.B.]	1,24 [1,00; 1,53]	0,0534
NIRVANA	55	27 (49,1)	10,00 [6,00; N.B.]	55	30 (54,5)	9,00 [5,00; N.B.]	0,90 [0,53; 1,51]	0,6831
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	758	588 (77,6)	3,00 [N.B.; N.B.]	760	475 (62,5)	6,00 [5,00; 7,00]	1,57 [1,39; 1,77]	**<0,0001**
OASIS-1	199	147 (73,9)	4,00 [3,00; 5,00]	197	112 (56,9)	8,00 [6,00; 11,00]	1,62 [1,27; 2,08]	**0,0001**
OASIS-2	200	146 (73,0)	3,00 [3,00; 4,00]	200	114 (57,0)	8,00 [6,00; 12,00]	1,69 [1,32; 2,16]	**<0,0001**
OASIS-3	313	260 (83,1)	3,00 [2,00; 3,00]	315	224 (71,1)	4,00 [3,00; 5,00]	1,45 [1,21; 1,74]	**<0,0001**
NIRVANA	55	41 (74,5)	4,00 [3,00; 6,00]	55	27 (49,1)	12,00 [4,00; N.B.]	2,02 [1,24; 3,31]	**0,0049**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	758	443 (58,4)	7,00 [6,00; 8,00]	760	296 (38,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,85 [1,60; 2,15]	**<0,0001**
OASIS-1	199	101 (50,8)	10,00 [7,00; N.B.]	197	57 (28,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,04 [1,47; 2,82]	**<0,0001**

Studie	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert[a]
OASIS-2	200	110 (55,0)	8,00 [6,00; 12,00]	200	62 (31,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,20 [1,61; 3,01]	**<0,0001**
OASIS-3	313	206 (65,8)	5,00 [4,00; 7,00]	315	165 (52,4)	10,00 [9,00; 12,00]	1,57 [1,28; 1,93]	**<0,0001**
NIRVANA	55	29 (52,7)	9,00 [4,00; N.B.]	55	13 (23,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,94 [1,52; 5,69]	**0,0014**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	758	632 (83,4)	2,00 [N.B.; N.B.]	760	539 (70,9)	3,00 [3,00; 4,00]	1,56 [1,39; 1,75]	**<0,0001**
OASIS-1	199	173 (86,9)	2,00 [1,14; 2,00]	197	133 (67,5)	4,00 [3,00; 6,00]	1,92 [1,53; 2,42]	**<0,0001**
OASIS-2	200	165 (82,5)	2,00 [N.B.; N.B.]	200	133 (66,5)	5,00 [3,00; 6,00]	1,60 [1,27; 2,02]	**<0,0001**
OASIS-3	313	261 (83,4)	1,14 [1,14; 2,00]	315	244 (77,5)	3,00 [2,00; 3,00]	1,38 [1,16; 1,65]	**0,0003**
NIRVANA	55	40 (72,7)	3,00 [2,00; 5,00]	55	32 (58,2)	6,00 [4,00; N.B.]	1,60 [1,00; 2,56]	**0,0482**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	758	547 (72,2)	4,00 [3,00; 4,00]	760	394 (51,8)	10,00 [8,00; 11,00]	1,83 [1,60; 2,08]	**<0,0001**
OASIS-1	199	140 (70,4)	4,00 [4,00; 5,00]	197	90 (45,7)	N.B. [9,00; N.B.]	2,19 [1,67; 2,86]	**<0,0001**
OASIS-2	200	139 (69,5)	4,00 [3,00; 6,00]	200	90 (45,0)	N.B. [9,00; N.B.]	1,93 [1,48; 2,52]	**<0,0001**
OASIS-3	313	239 (76,4)	3,00 [2,00; 3,00]	315	189 (60,0)	7,00 [5,00; 8,00]	1,66 [1,37; 2,01]	**<0,0001**
NIRVANA	55	33 (60,0)	7,00 [3,00; 12,00]	55	26 (47,3)	N.B. [6,00; N.B.]	1,51 [0,90; 2,53]	0,1152
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	758	623 (82,2)	2,00 [2,00; 3,00]	760	489 (64,3)	6,00 [5,00; 7,00]	1,85 [1,64; 2,09]	**<0,0001**
OASIS-1	199	159 (79,9)	2,00 [2,00; 3,00]	197	120 (60,9)	8,00 [6,00; 9,00]	1,95 [1,54; 2,48]	**<0,0001**
OASIS-2	200	157 (78,5)	3,00 [2,00; 3,00]	200	114 (57,0)	8,00 [6,00; 10,00]	1,93 [1,51; 2,46]	**<0,0001**
OASIS-3	313	272 (86,9)	2,00 [N.B.; N.B.]	315	229 (72,7)	4,00 [3,00; 5,00]	1,74 [1,46; 2,09]	**<0,0001**
NIRVANA	55	41 (74,5)	3,00 [2,00; 6,00]	55	29 (52,7)	11,00 [5,00; N.B.]	2,04 [1,27; 3,30]	**0,0035**

Studie	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert[a]
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	758	465 (61,3)	6,00 [5,00; 8,00]	760	290 (38,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,06 [1,77; 2,38]	**<0,0001**
OASIS-1	199	105 (52,8)	9,00 [7,00; N.B.]	197	53 (26,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,45 [1,76; 3,41]	**<0,0001**
OASIS-2	200	118 (59,0)	8,00 [5,00; 9,00]	200	65 (32,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,25 [1,66; 3,05]	**<0,0001**
OASIS-3	313	213 (68,1)	5,00 [4,00; 5,00]	315	157 (49,8)	11,00 [9,00; N.B.]	1,77 [1,44; 2,18]	**<0,0001**
NIRVANA	55	33 (60,0)	9,00 [5,00; 13,00]	55	16 (29,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,88 [1,57; 5,26]	**0,0006**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	758	604 (79,7)	3,00 [N.B.; N.B.]	760	426 (56,1)	8,00 [7,00; 10,00]	2,08 [1,84; 2,36]	**<0,0001**
OASIS-1	199	155 (77,9)	3,00 [N.B.; N.B.]	197	103 (52,3)	10,00 [8,00; N.B.]	2,17 [1,69; 2,80]	**<0,0001**
OASIS-2	200	152 (76,0)	3,00 [3,00; 4,00]	200	97 (48,5)	12,00 [8,00; N.B.]	2,17 [1,68; 2,81]	**<0,0001**
OASIS-3	313	264 (84,3)	3,00 [2,00; 3,00]	315	201 (63,8)	6,00 [5,00; 7,00]	2,01 [1,67; 2,42]	**<0,0001**
NIRVANA	55	38 (69,1)	4,00 [3,00; 9,00]	55	28 (50,9)	11,00 [6,00; N.B.]	1,92 [1,18; 3,14]	**0,0091**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	758	385 (50,8)	11,00 [9,00; 12,00]	760	200 (26,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,38 [2,00; 2,82]	**<0,0001**
OASIS-1	199	87 (43,7)	N.B. [11,00; N.B.]	197	35 (17,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,95 [1,99; 4,37]	**<0,0001**
OASIS-2	200	93 (46,5)	N.B. [10,00; N.B.]	200	44 (22,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,46 [1,72; 3,52]	**<0,0001**
OASIS-3	313	180 (57,5)	8,00 [7,00; 11,00]	315	108 (34,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,14 [1,69; 2,72]	**<0,0001**
NIRVANA	55	29 (52,7)	11,00 [7,00; N.B.]	55	14 (25,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,51 [1,32; 4,77]	**0,0050**

a: Aus einem adjustierten Cox-Proportional-Hazard Modell
b: Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen.
Für die SWITCH-1 konnte keine Ereigniszeit-Analyse durchgeführt werden, da Informationen zu den genauen Zeitpunkten fehlen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Milde VMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 erreichten im Elinzanetant-Arm 66,4% der Patientinnen und im Kontrollarm 61,7% der Patientinnen. Es liegt ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant vor (HR [95%-KI]: 1,18 [1,04; 1,34]; p-Wert: 0,0109)**. Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS lag bei 4 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 6 Wochen im Kontrollarm. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patientinnen bereits nach einem Monat eine Halbierung der Belastung durch milde VMS verspürten (Abbildung 31).

In der Meta-Analyse erreichten eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 50,8% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 43,9% der Patientinnen im Kontrollarm. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,21 [1,05; 1,41]; p-Wert: 0,0097).** Die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, lag bei 10 Wochen im Elinzanetant-Arm und wurde im Kontrollarm nicht erreicht. Bei über der Hälfte der Patientinnen trat unter der Therapie mit Elinzanetant bereits nach ca. 2,5 Monaten eine nahezu vollständige Reduktion (von bis zu 80%) der milden VMS ein, während nur wenige Patientinnen im Kontrollarm diesen Zustand im gesamten Beobachtungszeitraum erreichten (Abbildung 32).

Moderate VMS

Bei Betrachtung der Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 zeigt sich ebenfalls eine Reduktion der moderaten VMS mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 erreichten im Elinzanetant-Arm 77,6% der Patientinnen und im Kontrollarm 62,5% der Patientinnen. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,57 [1,39; 1,77]; p-Wert: <0,0001**). Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS lag bei 3 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 6 Wochen im Kontrollarm. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patientinnen eine Halbierung der Last durch moderate VMS bereits nach 3 Wochen verspürten (Abbildung 33).

In der Meta-Analyse erreichten 58,4% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 38,9% der Patientinnen im Kontrollarm eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,85 [1,60; 2,15]; p-Wert: <0,0001).** Die

mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, lag bei 7 Wochen im Elinzanetant-Arm und wurde im Kontrollarm nicht erreicht (Abbildung 34).

Schwere VMS

Bei Betrachtung der Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit. schwerer VMS bis Woche 12 zeigt sich ebenfalls eine Reduktion schweren VMS mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 erreichten im Elinzanetant-Arm 83,4% der Patientinnen und im Kontrollarm 70,9% der Patientinnen. Daraus ergibt sich in der Meta-Analyse ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,56 [1,39; 1,75]; p-Wert: <0,0001**). Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS lag bei 2 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 3 Wochen im Kontrollarm. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patientinnen bereits nach 2 Wochen eine Halbierung der Belastung durch schwere VMS verspürten (Abbildung 35).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 erreichten 72,2% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 51,8% der Patientinnen im Kontrollarm. Daraus ergibt sich in der Meta-Analyse ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,83 [1,60; 2,08]; p-Wert: <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, lag im Elinzanetant-Arm bei 4 Wochen und im Kontrollarm bei 10 Wochen. Bei über der Hälfte der Patientinnen trat unter der Therapie mit Elinzanetant bereits nach einem Monat eine nahezu vollständige Reduktion (von bis zu 80%) der schweren VMS ein, während weniger als 50% der Patientinnen im Kontrollarm diesen Zustand erst nach 10 Wochen erreichten. Somit muss über die Hälfte der Patientinnen bereits nach einem Monat nur noch selten ihre Tätigkeiten aufgrund von VMS unterbrechen (Abbildung 36).

Moderate und schwere VMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 erreichten im Elinzanetant-Arm 82,2% der Patientinnen und im Kontrollarm 64,3% der Patientinnen. Es liegt **ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant vor (HR [95%-KI]: 1,85 [1,64; 2,09]; p-Wert: <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS lag bei 2 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 6 Wochen im Kontrollarm (Abbildung 37).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderaten und schwerer VMS bis Woche 12 erreichten in der Meta-Analyse 61,3% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 38,2% der Patientinnen im Kontrollarm. Daraus ergibt sich in der Meta-Analyse ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 2,06 [1,77; 2,38]; p-Wert: <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, lag bei 6 Wochen im Elinzanetant-Arm

und wurde im Kontrollarm nicht erreicht. Bei über der Hälfte der Patientinnen trat unter der Therapie mit Elinzanetant bereits nach etwa 6 Wochen eine nahezu vollständige Reduktion (von bis zu 80%) der moderaten und schweren VMS ein, während die Patientinnen im Kontrollarm diesen Zustand im gesamten Beobachtungszeitraum nicht erreichten. Somit müssen über die Hälfte der Patientinnen bereits nach 6 Wochen nur noch selten ihre Tätigkeiten aufgrund von VMS unterbrechen oder Beeinträchtigungen von Aktivitäten durch vermehrtes Schwitzen erfahren (Abbildung 38).

Milde, moderate und schwere VMS

Werden die milden VMS mit einbezogen, so zeigt sich ebenfalls bei der ≥50%igen und der ≥80%igen Reduktion milder, moderater und schwerer VMS ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant gegenüber der Kontrolle. Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 erreichten im Elinzanetant-Arm 79,7% der Patientinnen und im Kontrollarm 56,1% der Patientinnen. Es liegt **ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant vor (HR [95%-KI]: 2,08 [1,84; 2,36]; p-Wert: <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS lag bei 3 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 8 Wochen im Kontrollarm (Abbildung 41).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderaten und schwerer VMS bis Woche 12 erreichten in der Meta-Analyse 50,8% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 26,3% der Patientinnen im Kontrollarm. Daraus ergibt sich in der Meta-Analyse ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 2,38 [2,00; 2,82]; p-Wert: <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, lag bei 11 Wochen im Elinzanetant-Arm und wurde im Kontrollarm nicht erreicht. Bei über der Hälfte der Patientinnen trat unter der Therapie mit Elinzanetant bereits nach etwa 11 Wochen eine nahezu vollständige Reduktion (von bis zu 80%) der milden, moderaten und schweren VMS ein, während die Patientinnen im Kontrollarm diesen Zustand im gesamten Beobachtungszeitraum nicht erreichten. Somit müssen über die Hälfte der Patientinnen bereits nach 11 Wochen nur noch selten ihre Tätigkeiten aufgrund von VMS unterbrechen oder Beeinträchtigungen von Aktivitäten durch vermehrtes Schwitzen erfahren (Abbildung 40).

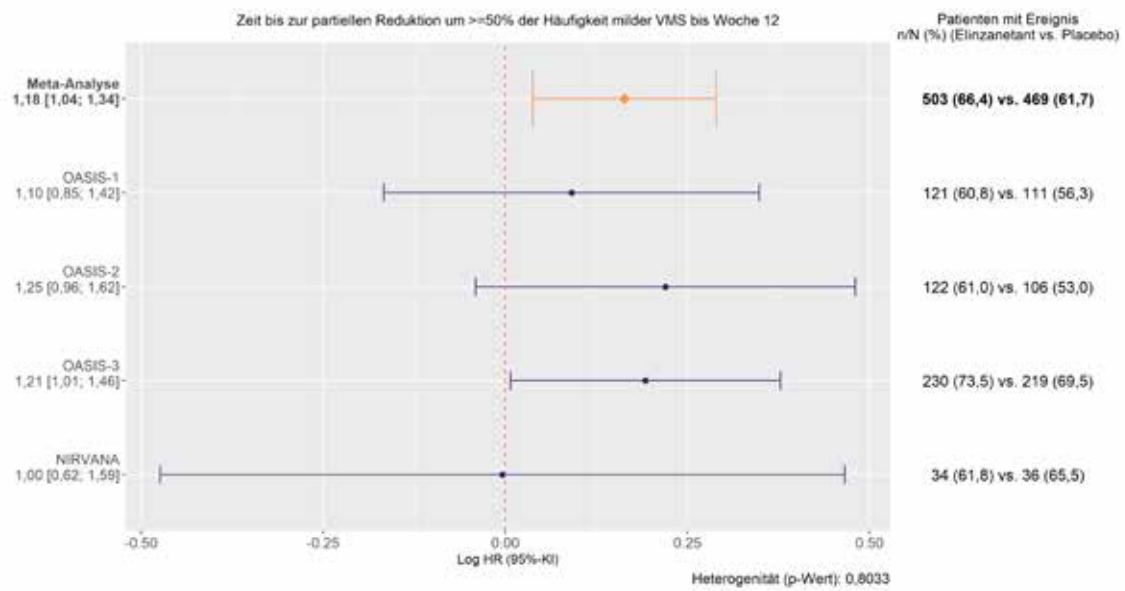

Abbildung 21: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

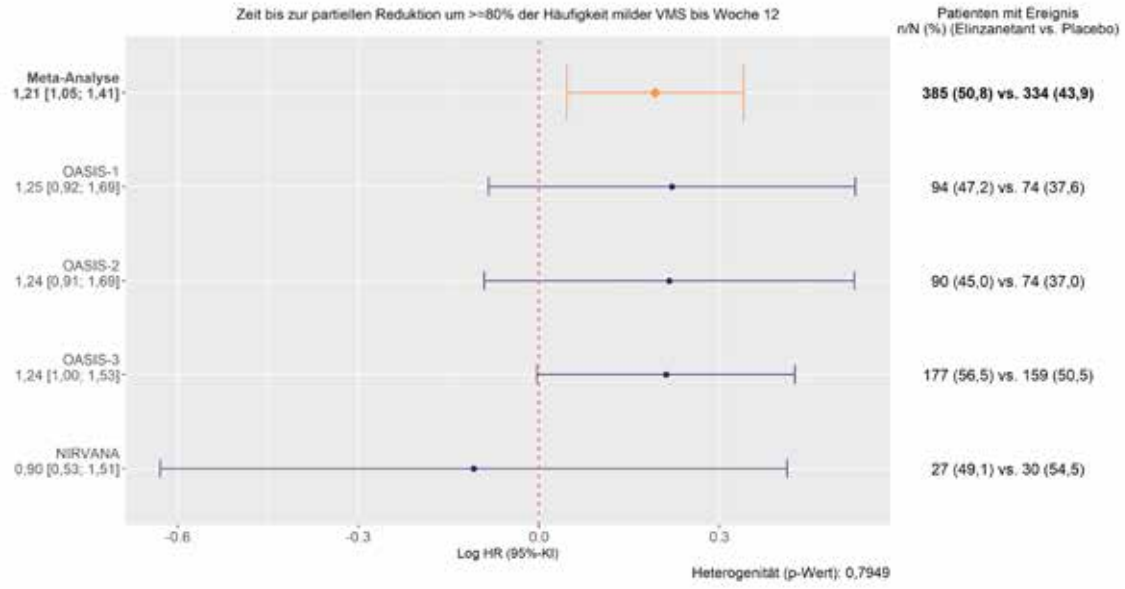

Abbildung 22: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

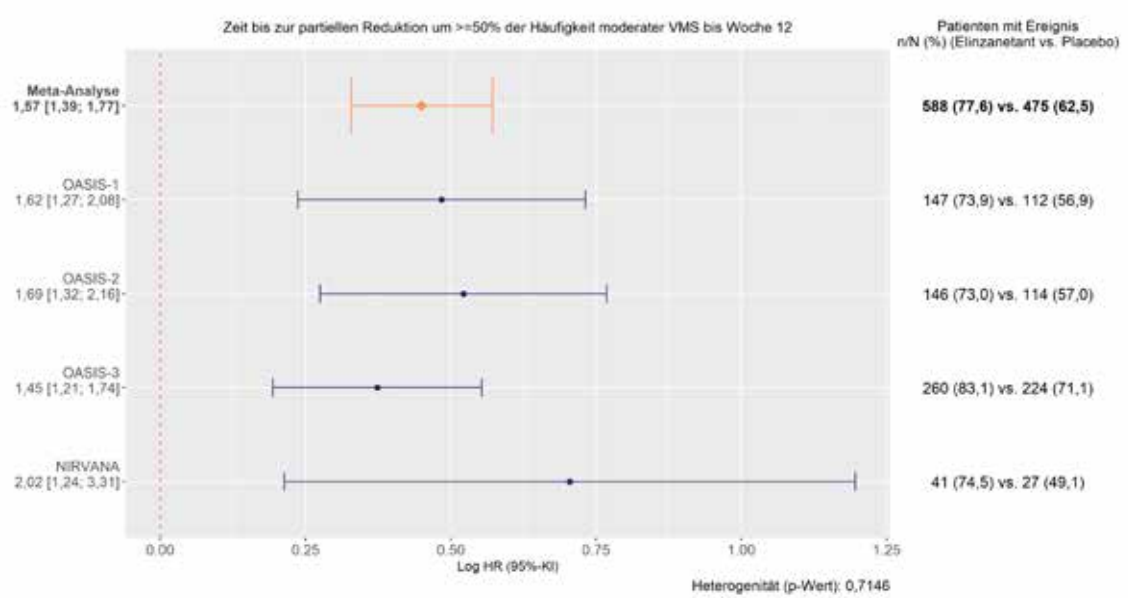

Abbildung 23: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

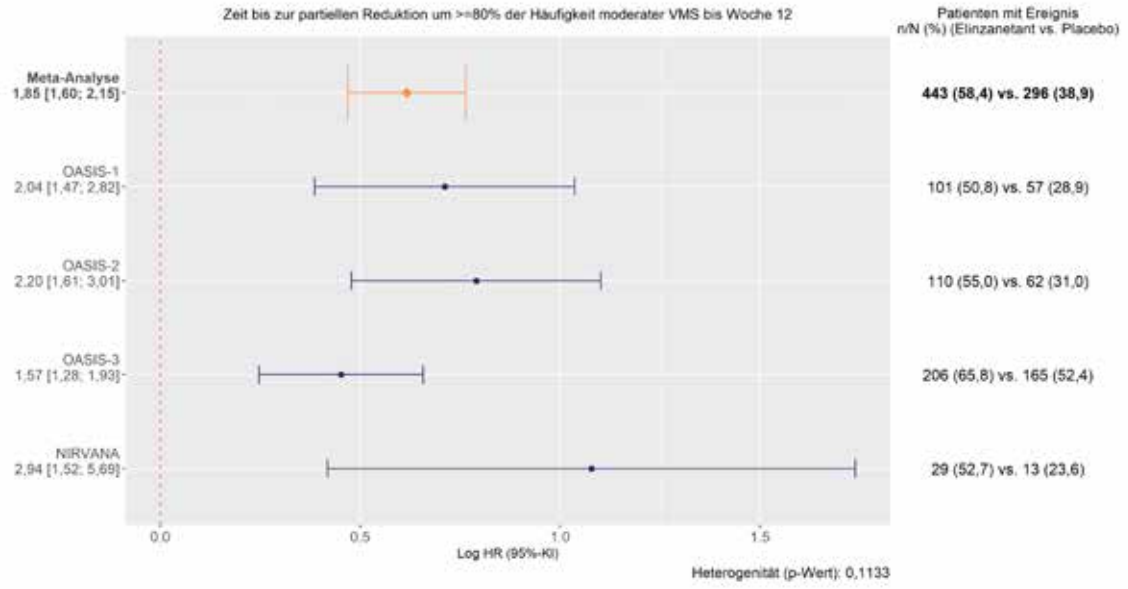

Abbildung 24: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

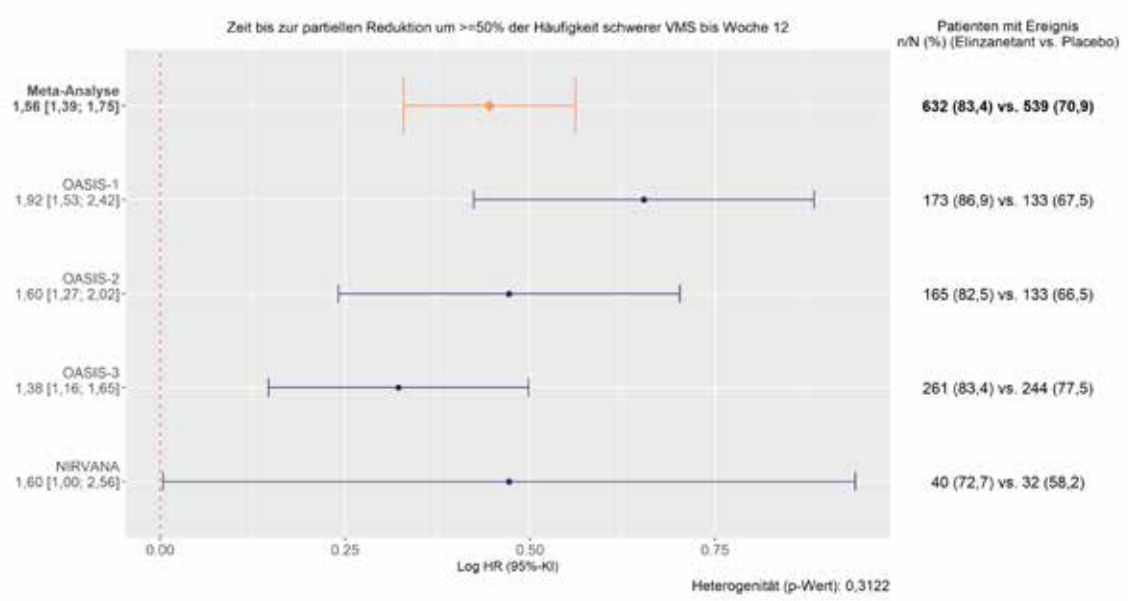

Abbildung 25: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

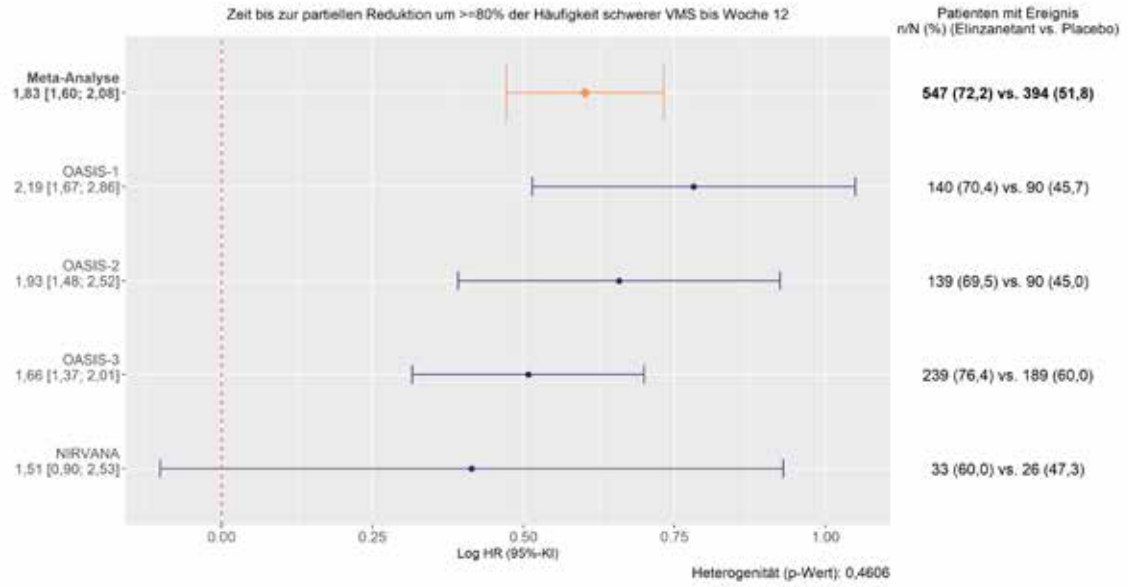

Abbildung 26: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

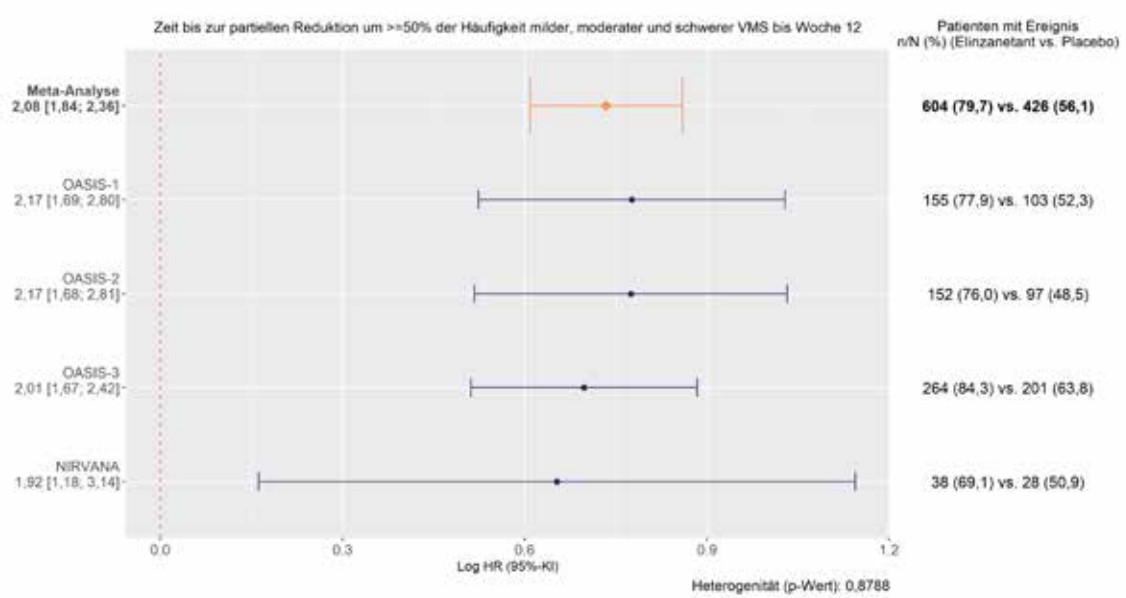

Abbildung 27: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

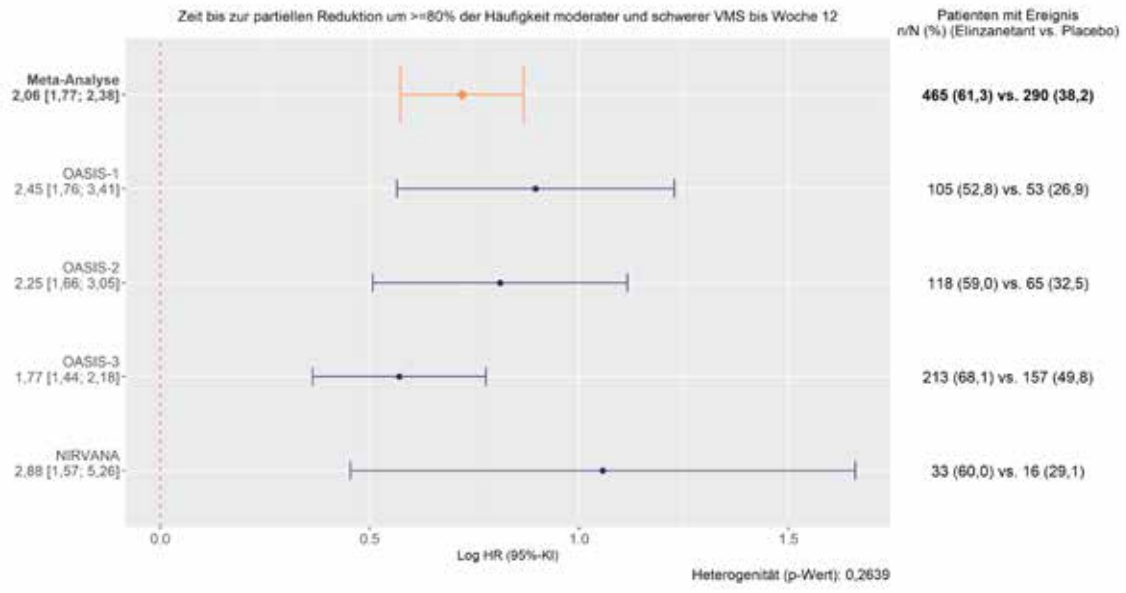

Abbildung 28: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

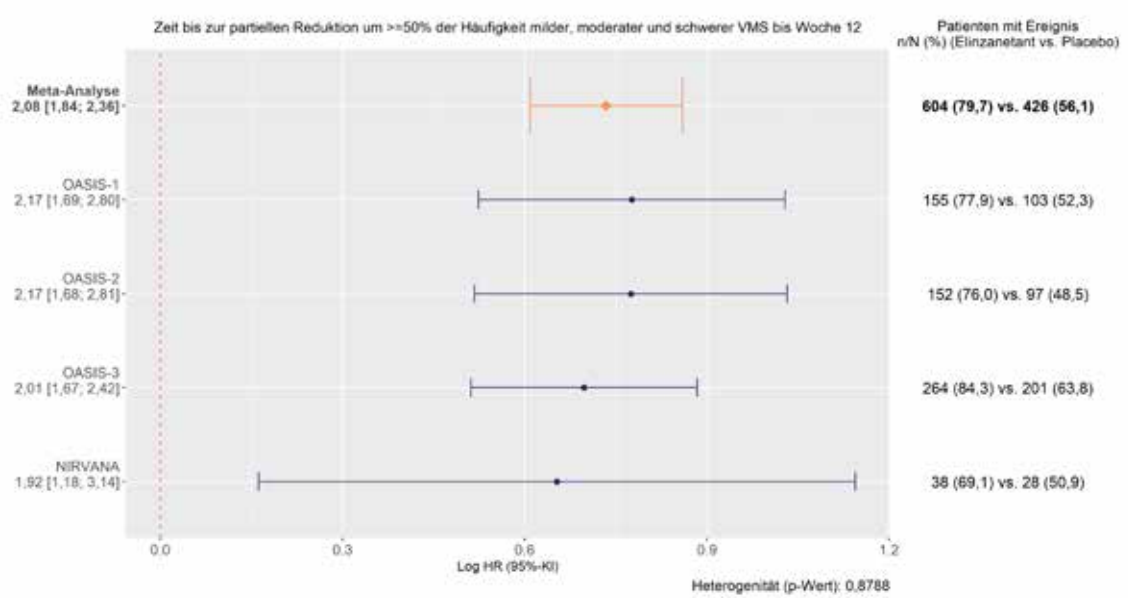

Abbildung 29: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

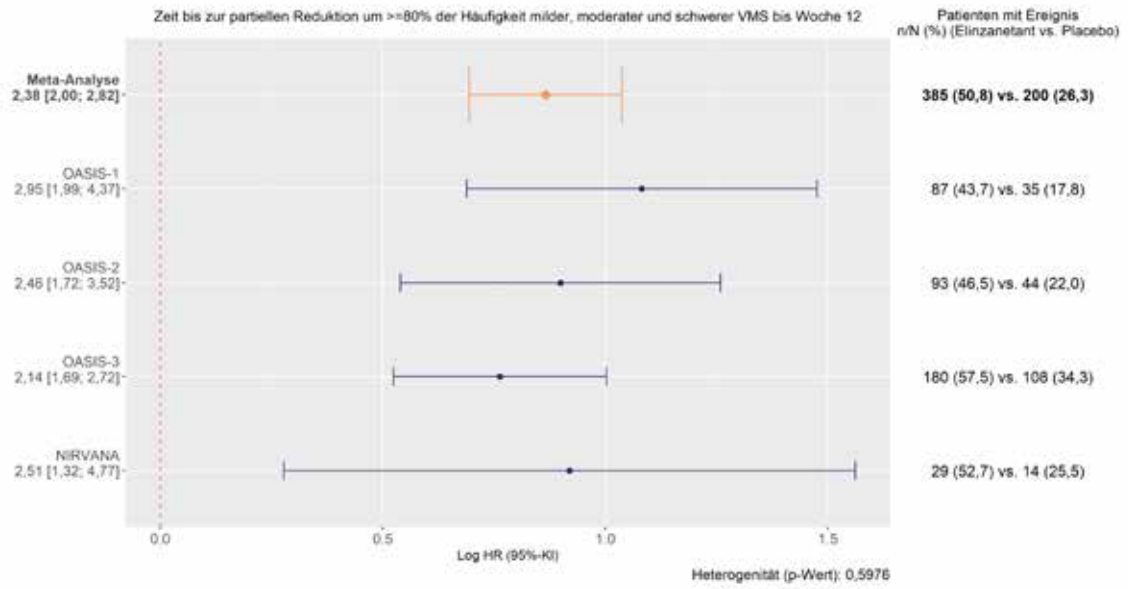

Abbildung 30: Forest-Plot des Endpunkts Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

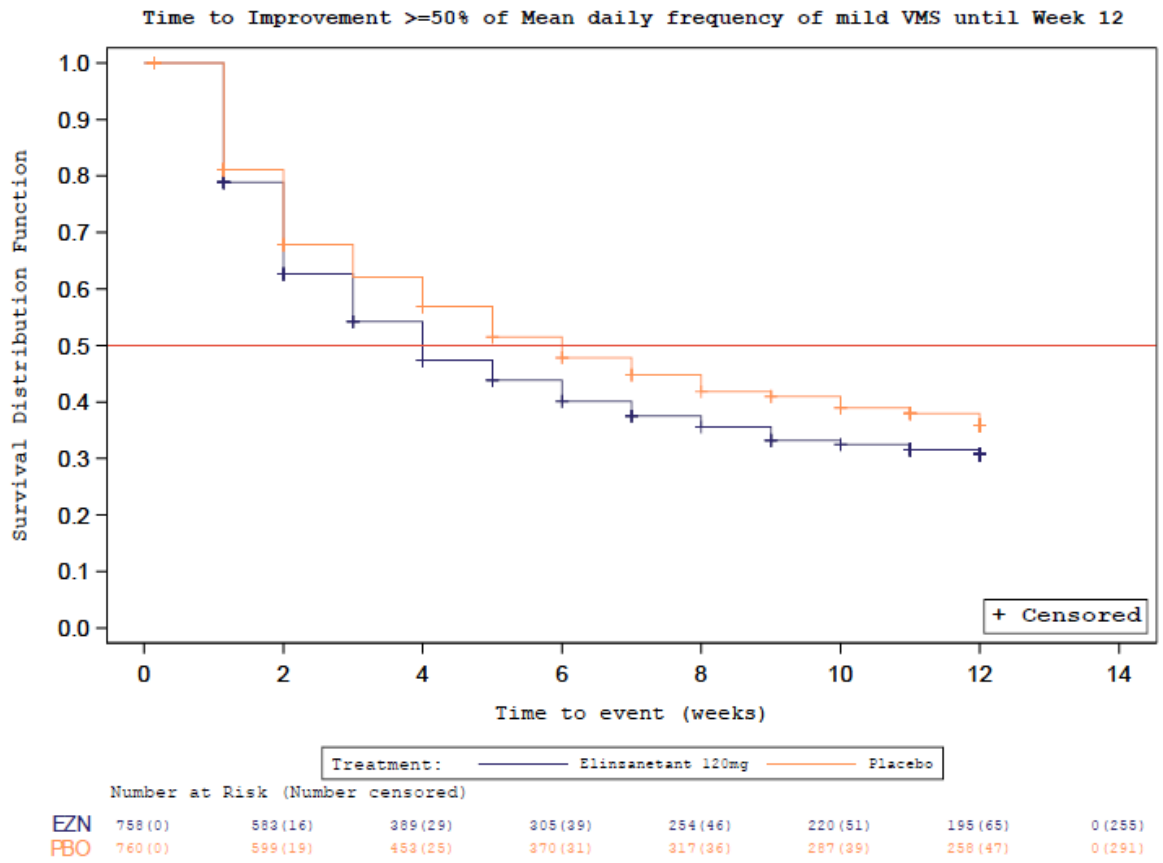

Abbildung 31: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

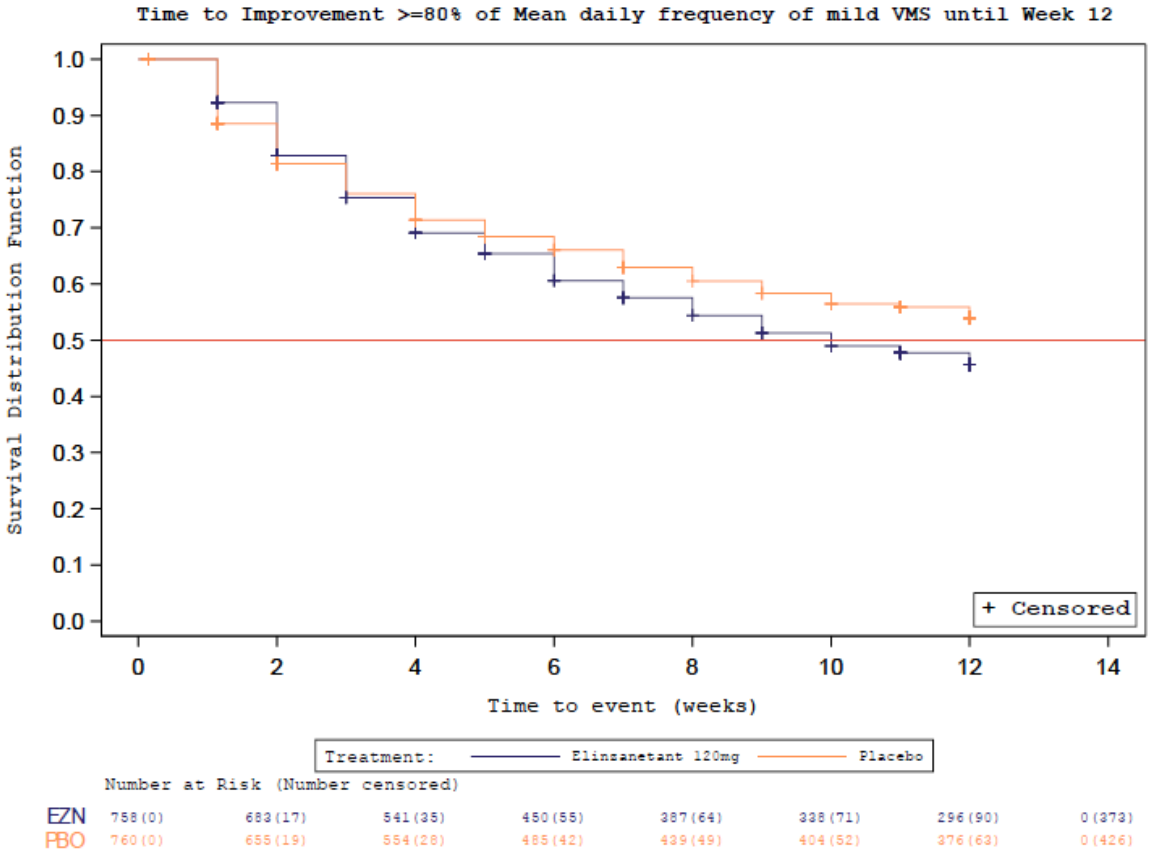

Abbildung 32: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

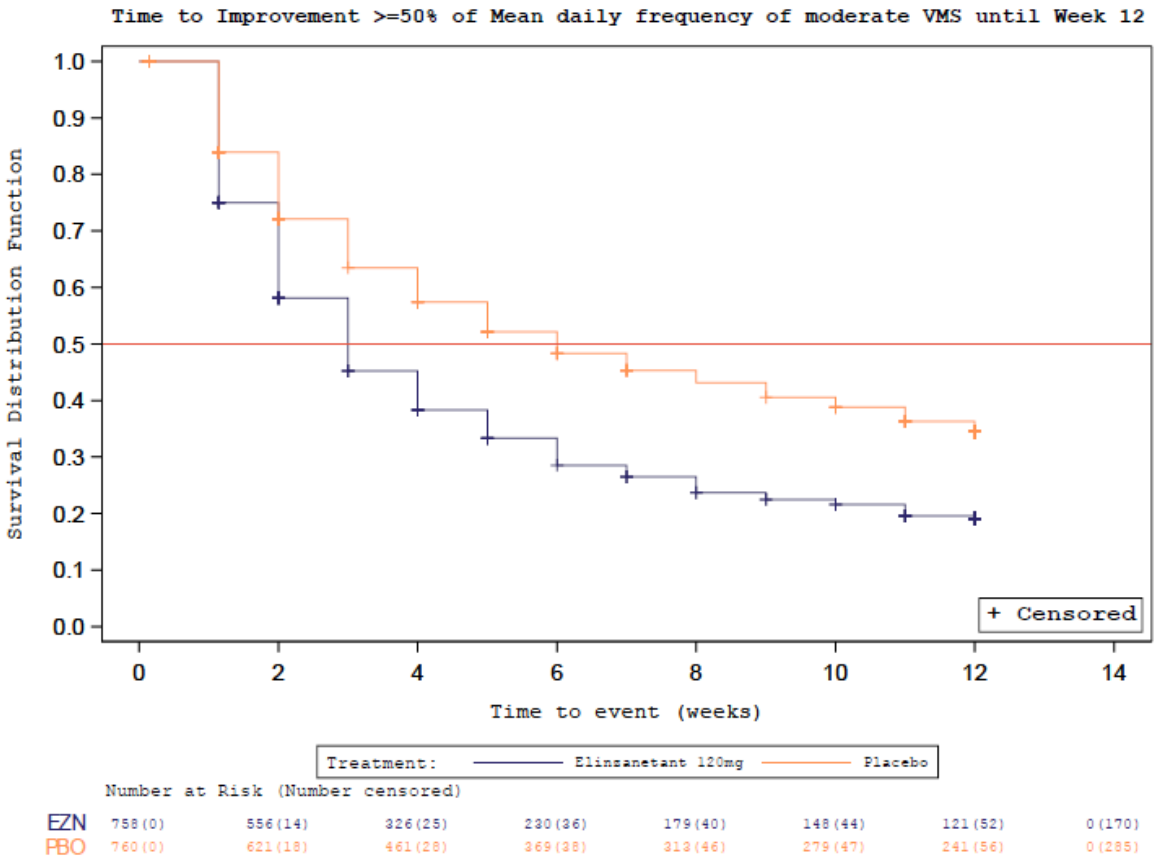

Abbildung 33: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

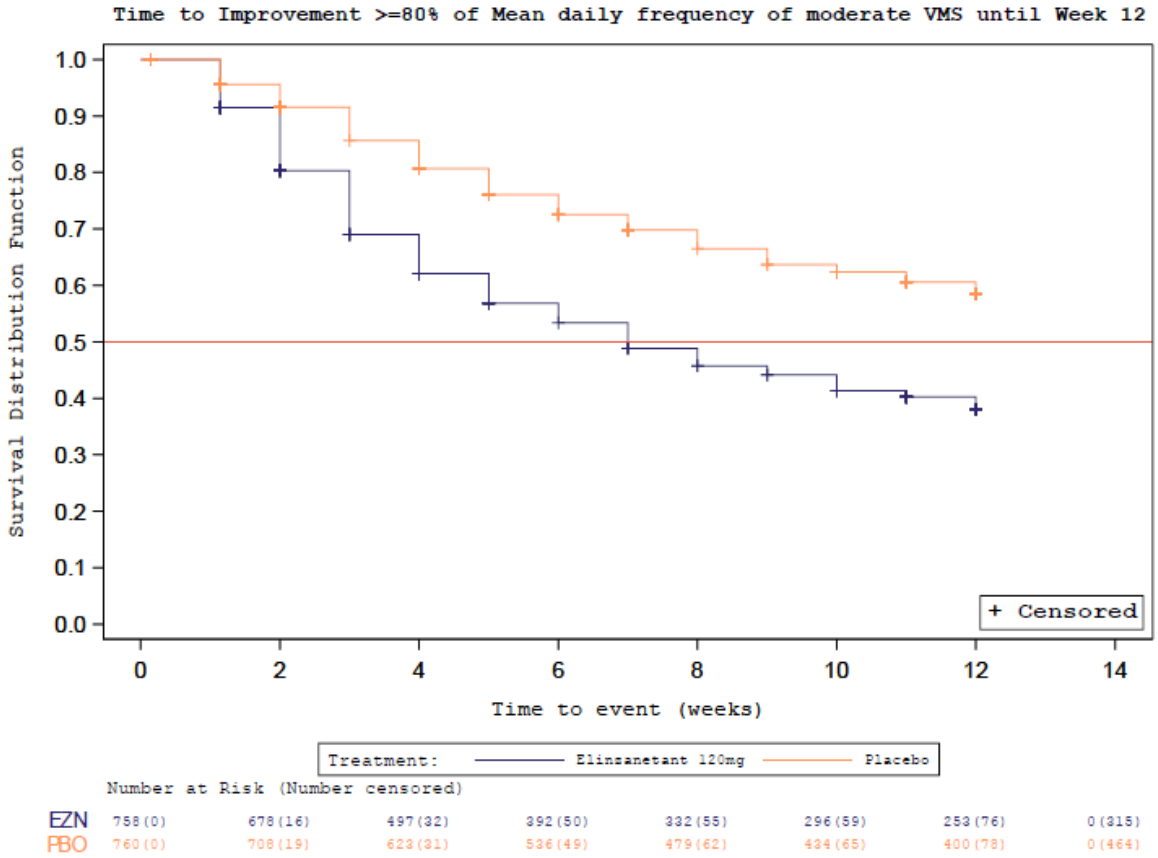

Abbildung 34: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

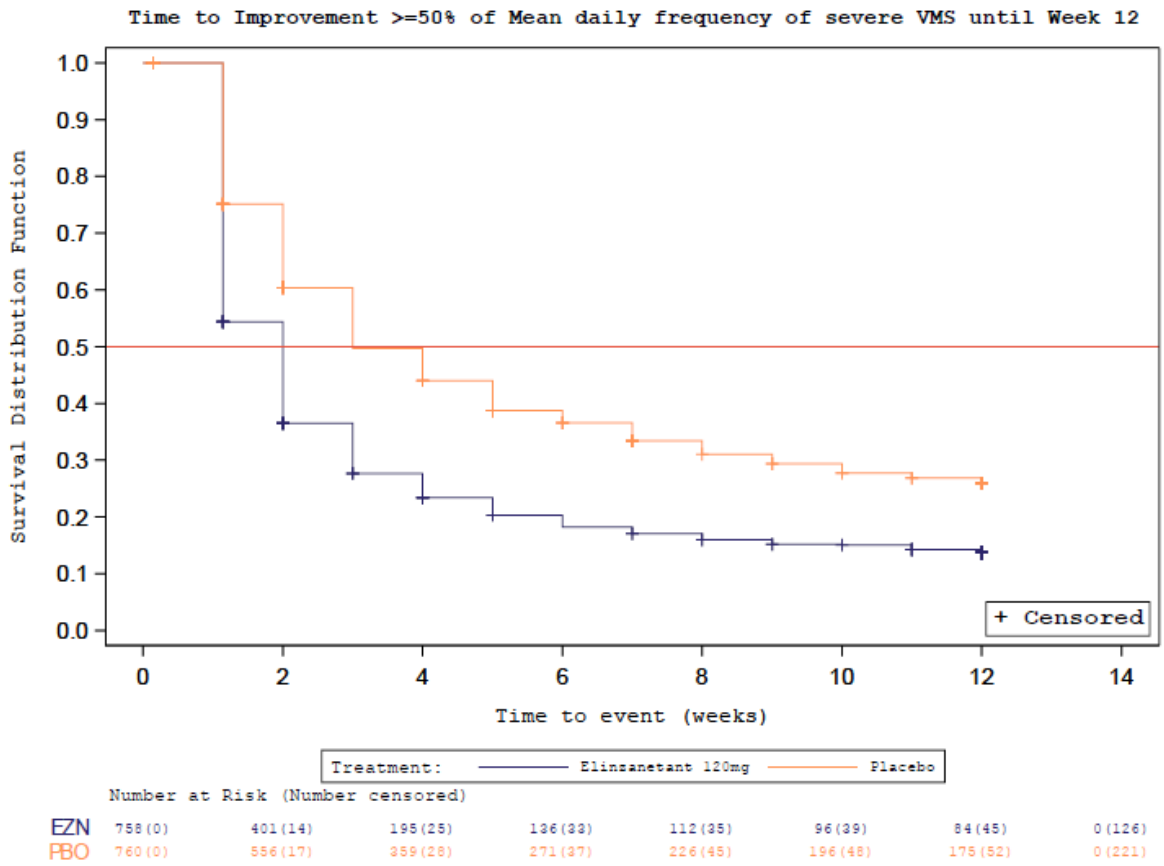

Abbildung 35: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

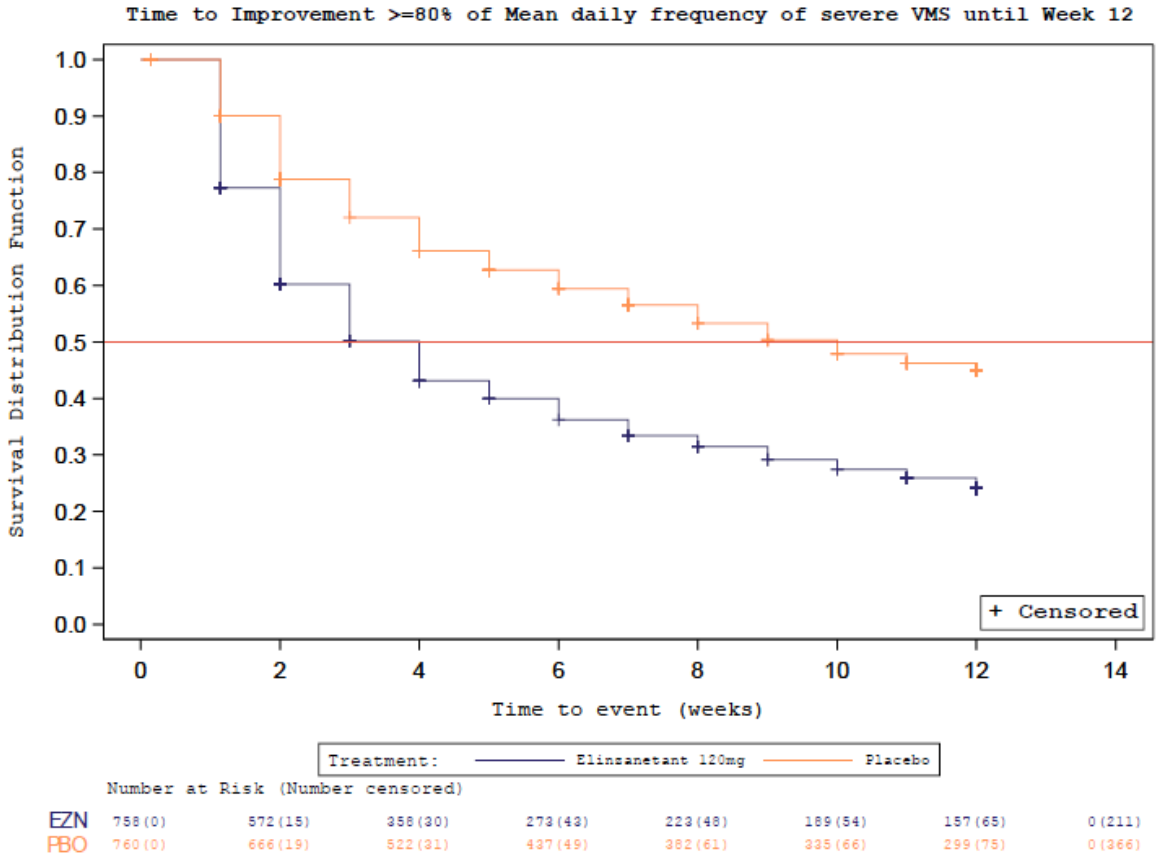

Abbildung 36: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

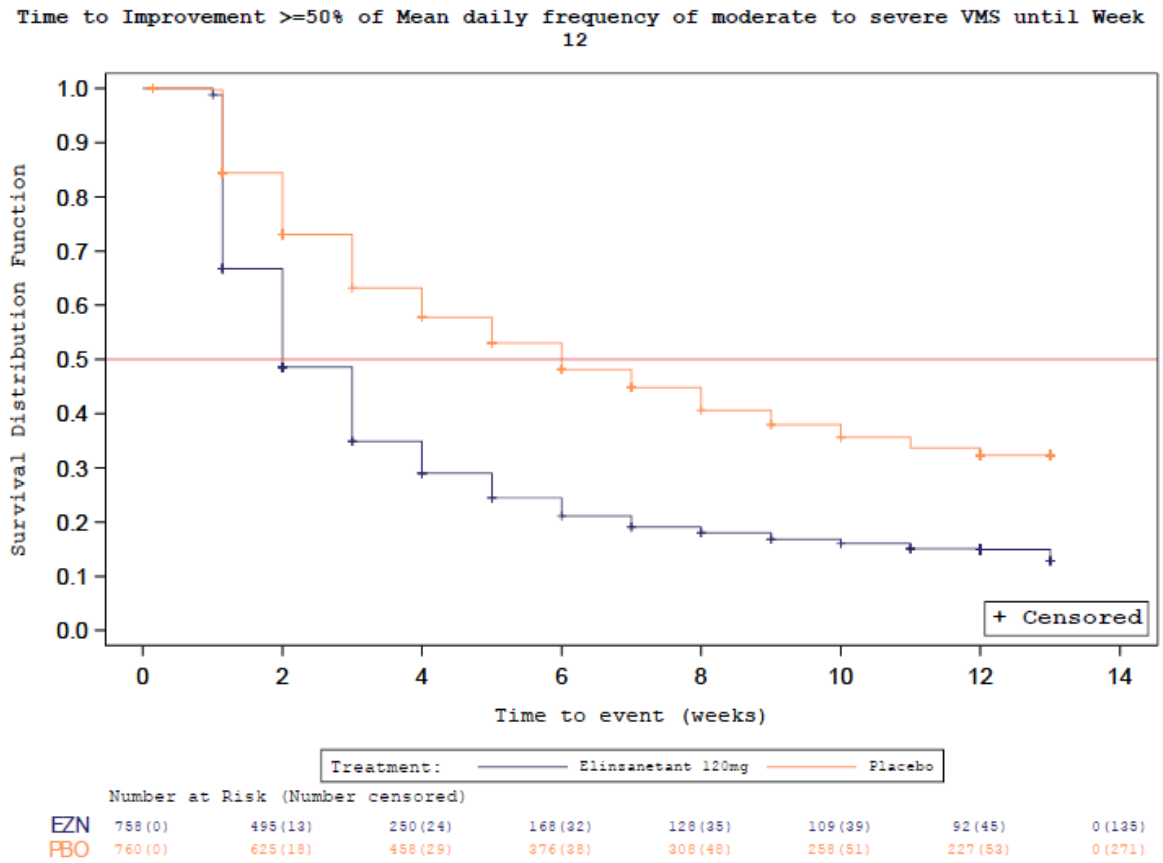

Abbildung 37: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

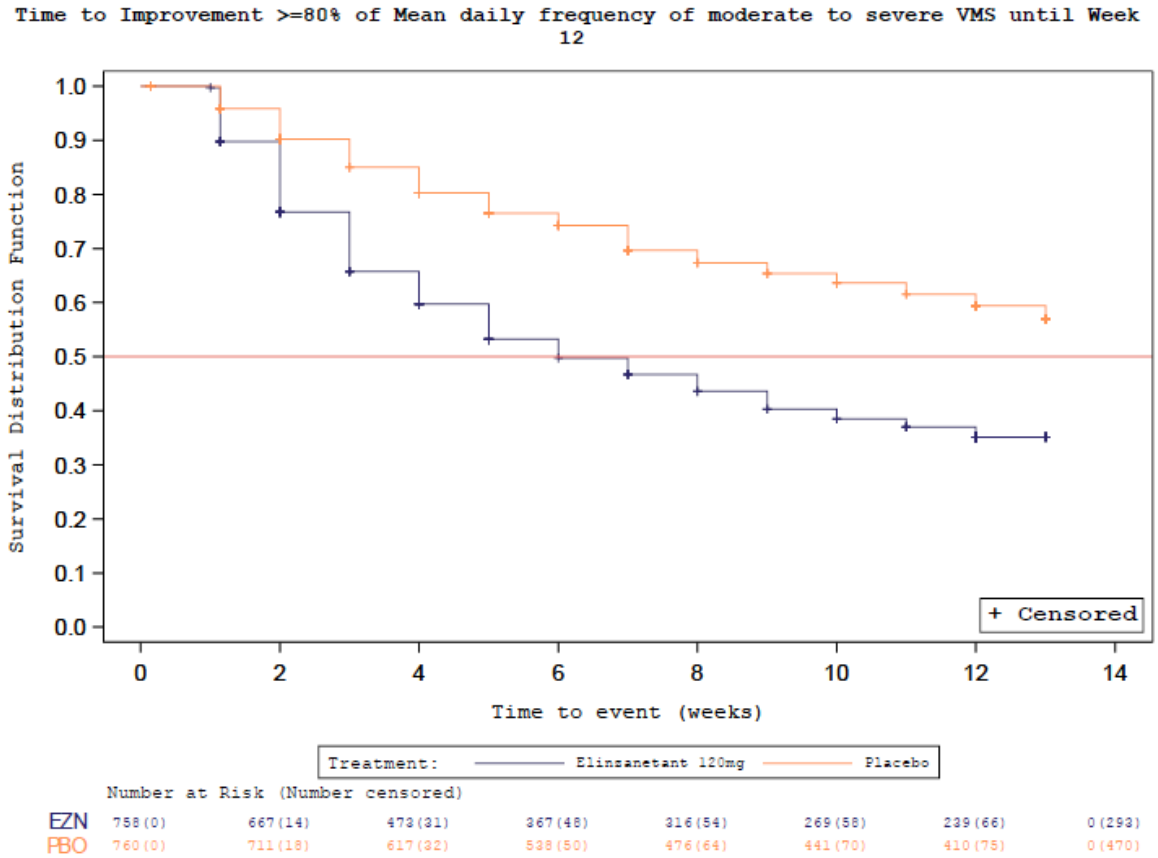

Abbildung 38: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

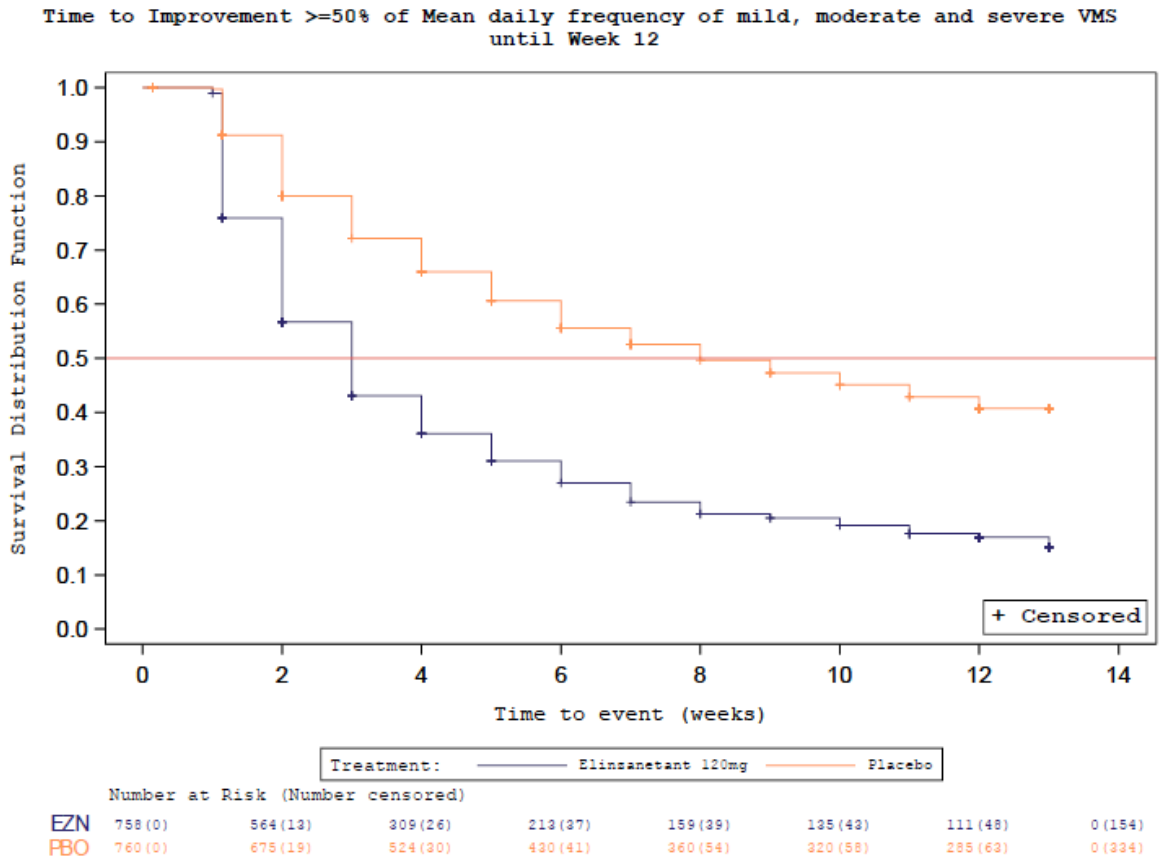

Abbildung 39: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

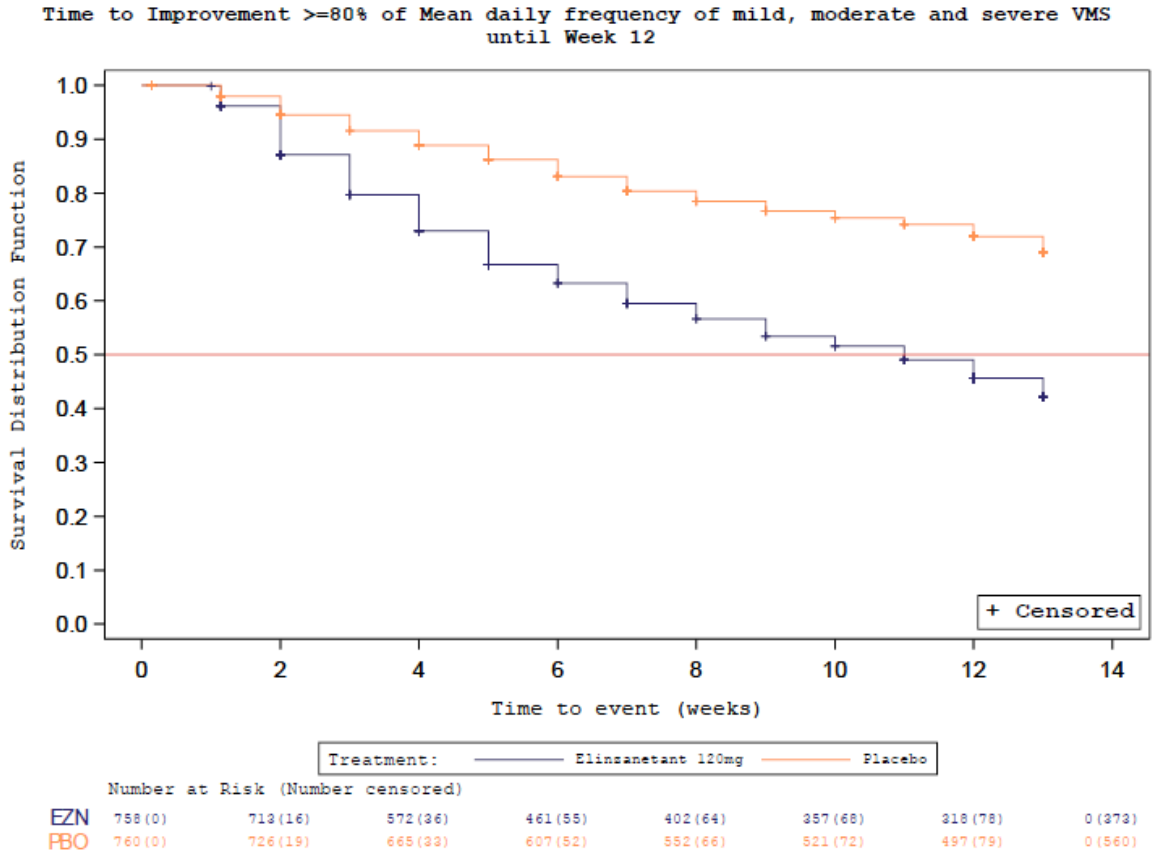

Abbildung 40: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

Die Kaplan-Meier Plots der einzelnen Studien befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-38: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt VMS-Häufigkeit bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie OASIS-3	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert[a]
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 50								
	313	252 (80,5)	3,00 [3,00; 4,00]	315	238 (75,6)	5,00 [4,00; 6,00]	1,23 [1,03; 1,47]	**0,0203**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 50								
	313	220 (70,3)	7,00 [6,00; 9,00]	315	199 (63,2)	11,00 [8,00; 23,00]	1,27 [1,05; 1,54]	**0,0149**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50								
	313	278 (88,8)	3,00 [2,00; 3,00]	315	253 (80,3)	4,00 [3,00; 5,00]	1,44 [1,21; 1,71]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50								
	313	242 (77,3)	5,00 [4,00; 7,00]	315	203 (64,4)	10,00 [9,00; 12,00]	1,56 [1,29; 1,88]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50								
	313	266 (85,0)	1,14 [1,14; 2,00]	315	257 (81,6)	3,00 [2,00; 3,00]	1,35 [1,13; 1,60]	**0,0007**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50								
	313	255 (81,5)	3,00 [2,00; 3,00]	315	214 (67,9)	7,00 [5,00; 8,00]	1,61 [1,34; 1,94]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50								
	313	281 (89,8)	2,00 [N.B.; N.B.]	315	252 (80,0)	4,00 [3,00; 5,00]	1,69 [1,42; 2,01]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50								
	313	250 (79,9)	5,00 [4,00; 5,00]	315	194 (61,6)	11,00 [9,00; 23,00]	1,76 [1,46; 2,12]	**<0,0001**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50								
	313	278 (88,8)	3,00 [2,00; 3,00]	315	237 (75,2)	6,00 [5,00; 7,00]	1,90 [1,59; 2,27]	**<0,0001**

Studie OASIS-3	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert[a]
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50								
	313	223 (71,2)	8,00 [7,00; 11,00]	315	154 (48,9)	35,00 [23,00; 50,00]	1,99 [1,62; 2,45]	**<0,0001**

a: Aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards Modell
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Milde VMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 50 in der OASIS-3 erreichten im Elinzanetant-Arm 80,5% der Patientinnen und im Kontrollarm 75,6% der Patientinnen. Es liegt ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant vor (HR [95%-KI]: 1,23 [1,03; 1,47]; p-Wert: 0,0203**). Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS lag bei 3 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 5 Wochen im Kontrollarm (Abbildung 41).

In der OASIS-3 erreichten 70,3% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 63,2% der Patientinnen im Kontrollarm eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 50. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,27 [1,05; 1,54]; p-Wert: 0,0149).** Die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, lag bei 7 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 11 Wochen im Kontrollarm (Abbildung 42).

Moderate VMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50 erreichten in der Studie OASIS-3 im Elinzanetant-Arm 88,8% der Patientinnen und im Kontrollarm 80,3% der Patientinnen. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,44 [1,21; 1,71]; p-Wert:<0,0001**). Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS lag bei 3 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 4 Wochen im Kontrollarm. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patientinnen eine Halbierung der Last durch moderate VMS bereits nach 3 Wochen verspürte (Abbildung 43).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50 erreichten in der Studie OASIS-3 77,3% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 64,4% der Patientinnen im Kontrollarm. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,56 [1,29; 1,88]; p-Wert:<0,0001**). Hierbei zeigte sich unter der Therapie mit Elinzanetant bereits ab Woche 1 ein Unterschied zur Kontrollgruppe analog zu den Ergebnissen, die in den kontinuierlichen Analysen beobachtet wurden. Die mediane Ereigniszeit in der Behandlungsgruppe wurde bereits nach 5 Wochen und im Kontrollarm erst nach 10 Wochen erreicht. Dies bedeutet, dass bei über der Hälfte der Patientinnen eine nahezu vollständige Reduktion (von bis zu 80%) der moderaten VMS unter der Therapie mit Elinzanetant nach bereits 5 Wochen eintrat, während die mediane Ereigniszeit bei den Patientinnen im Kontrollarm erst nach 10 Wochen erreicht wurde (Abbildung 44).

Schwere VMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50 erreichten in der Studie OASIS-3 im Elinzanetant-Arm 85,0% der Patientinnen und im Kontrollarm 81,6% der Patientinnen. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,35 [1,13; 1,60]; p-Wert: 0,0007**). Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS lag bei 1,14 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 3 Wochen im Kontrollarm. Dies bedeutet, dass

über die Hälfte der Patientinnen bereits nach einer Woche eine Halbierung der Belastung durch schwere VMS verspürten, was im Vergleich zum Kontrollarm eine mehr als doppelt so schnelle Verbesserung darstellt (Abbildung 45).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50 erreichten in der Studie OASIS-3 81,5% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 67,9% der Patientinnen im Kontrollarm. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,61 [1,34; 1,94]; p-Wert:<0,0001).** Die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, lag im Elinzanetant-Arm bei 3 Wochen und im Kontrollarm bei 7 Wochen. Bei über der Hälfte der Patientinnen trat unter der Therapie mit Elinzanetant bereits schon nach 3 Wochen eine nahezu vollständige Reduktion (von bis zu 80%) der schweren VMS ein, während Patientinnen im Kontrollarm diesen Zustand erst nach 7 Wochen erreichten (Abbildung 46).

Moderate und schwere VMS

Die partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50 erreichten im Elinzanetant-Arm 89,8% der Patientinnen und im Kontrollarm 80,0% der Patientinnen. Es liegt ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant vor (HR [95%-KI]: 1,69 [1,42; 2,01]; p-Wert: <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS lag bei 2 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 4 Wochen im Kontrollarm (Abbildung 47).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50 erreichten in der Studie OASIS-3 79,9% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 61,6% der Patientinnen im Kontrollarm. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,76 [1,46; 2,12]; p-Wert: <0,0001).** Dabei lag die mediane Ereigniszeit, bei der 50% der Patientinnen eine Reduktion von ≥80% erreichten, bei 5 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 11 Wochen im Kontrollarm. Somit muss die Hälfte der Patientinnen bereits nach 5 Wochen nur noch selten ihre Tätigkeiten aufgrund von VMS unterbrechen oder Beeinträchtigungen von Aktivitäten durch vermehrtes Schwitzen erfahren (Abbildung 48).

Milde, moderate und schwere VMS

Eine partielle Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50 erreichten im Elinzanetant-Arm 88,8% der Patientinnen und im Kontrollarm 75,2% der Patientinnen. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,90 [1,59; 2,27]; p-Wert: <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS lag bei 3 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 6 Wochen im Kontrollarm. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patientinnen unter der Therapie mit Elinzanetant bereits nach 3 Wochen eine Halbierung der Belastung durch jegliche VMS verspürte, während dieser Zustand im Kontrollarm doppelt so lang dauerte (Abbildung 49).

Eine partielle Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50 erreichten in der Studie OASIS-3 71,2% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 48,9% der Patientinnen im Kontrollarm. Es ergibt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elinzanetant (HR [95%-KI]: 1,99 [1,62; 2,45]; p-Wert: <0,0001).** Die mediane Ereigniszeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS lag bei 8 Wochen im Elinzanetant-Arm und bei 35 Wochen im Kontrollarm (Abbildung 47).

Insgesamt wird bei Betrachtung der medianen Ereigniszeit deutlich, dass 50% der Patientinnen eine Reduktion der VMS bereits in den ersten 12 Wochen der Behandlung erreichten. Damit bestätigen die Ergebnisse zu Woche 50 die Ergebnisse zu Woche 12 und verweisen auf einen anhaltenden Behandlungseffekt. Eine Beobachtungsdauer von 12 Wochen für die Reduzierung der VMS ist somit ausreichend und liefert valide Ergebnisse.

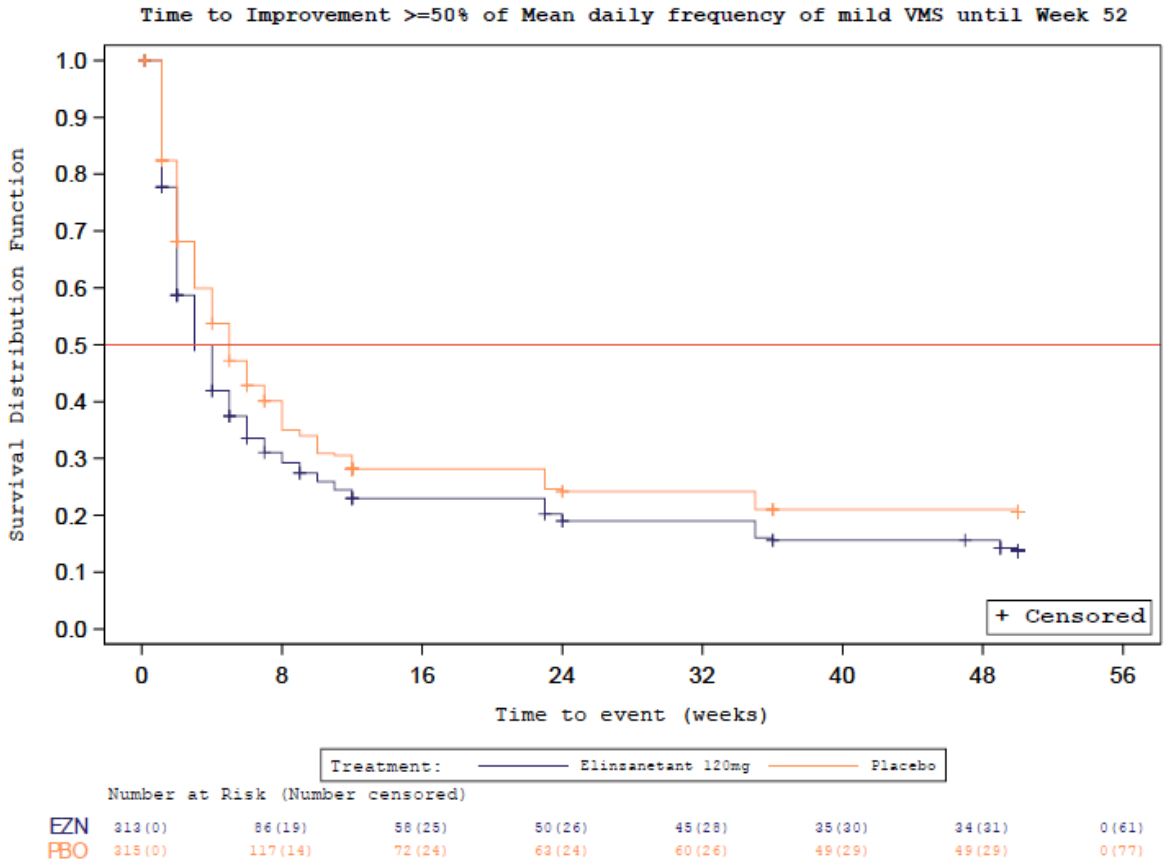

Abbildung 41: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

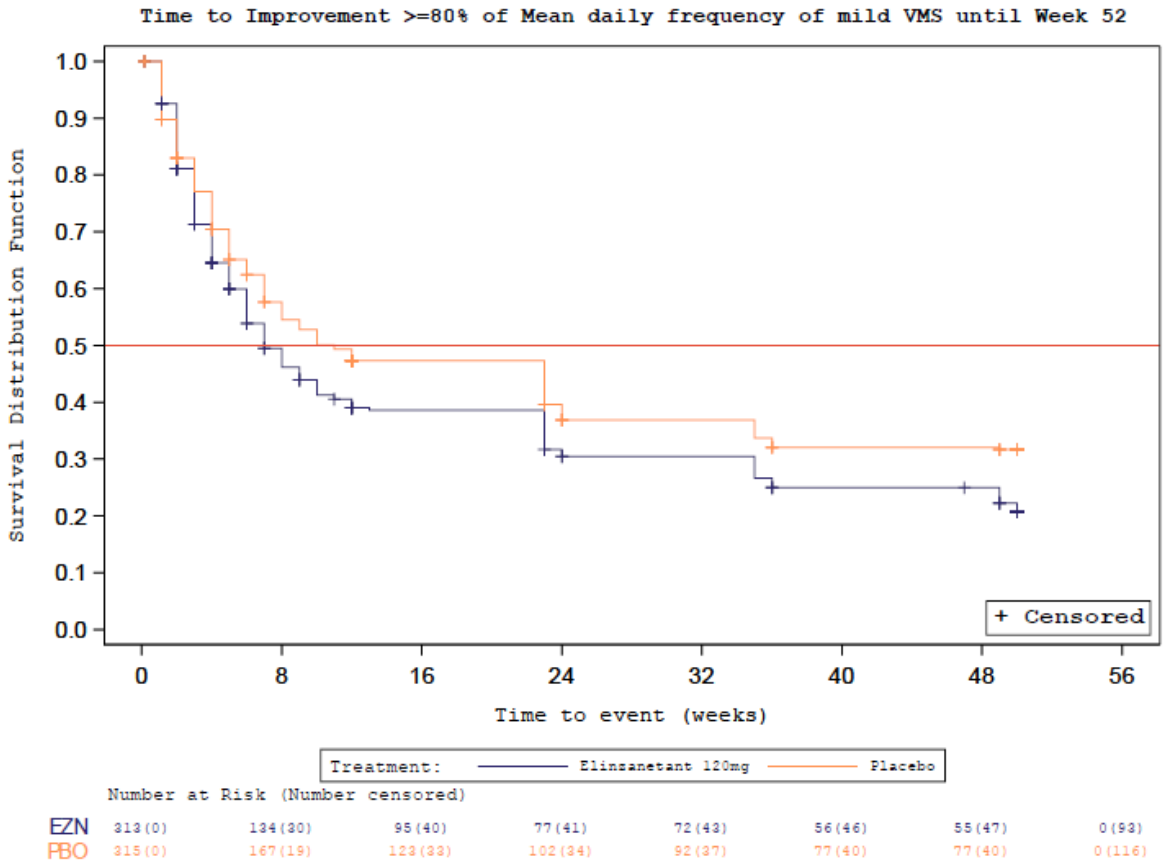

Abbildung 42: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

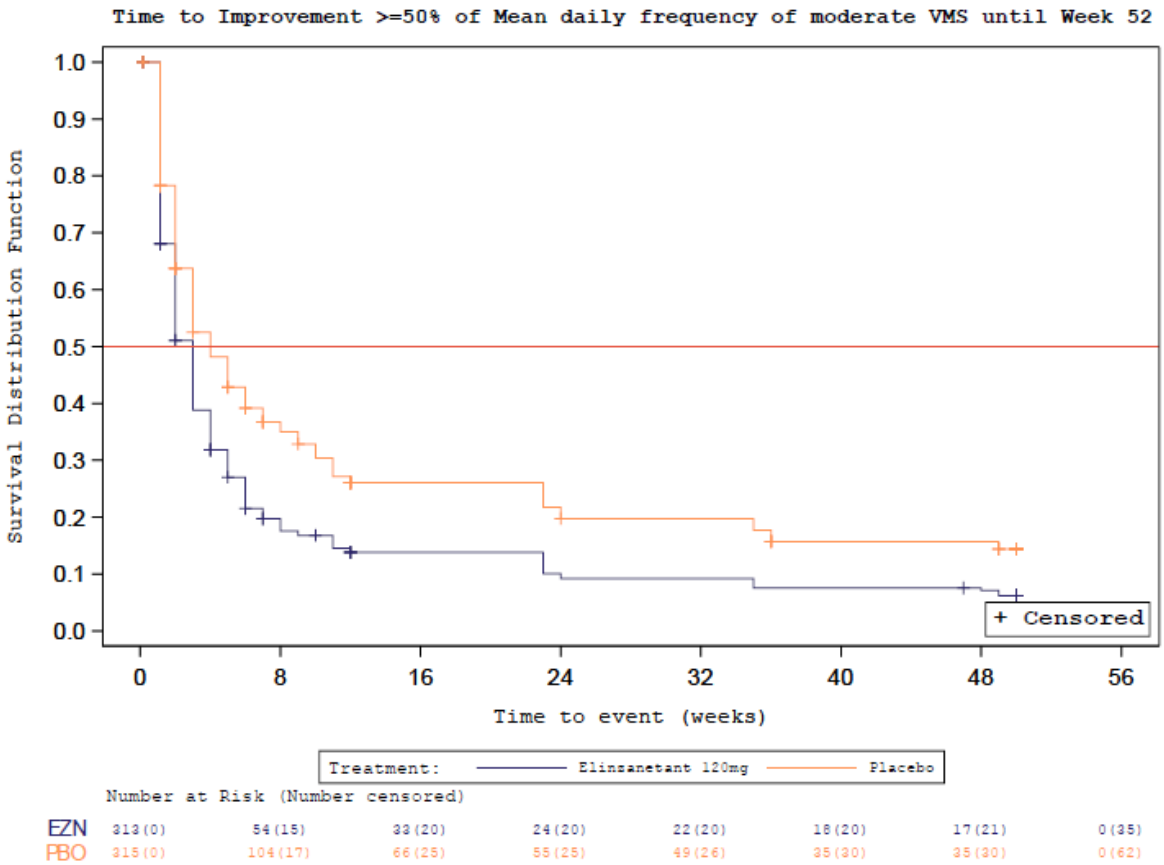

Abbildung 43: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

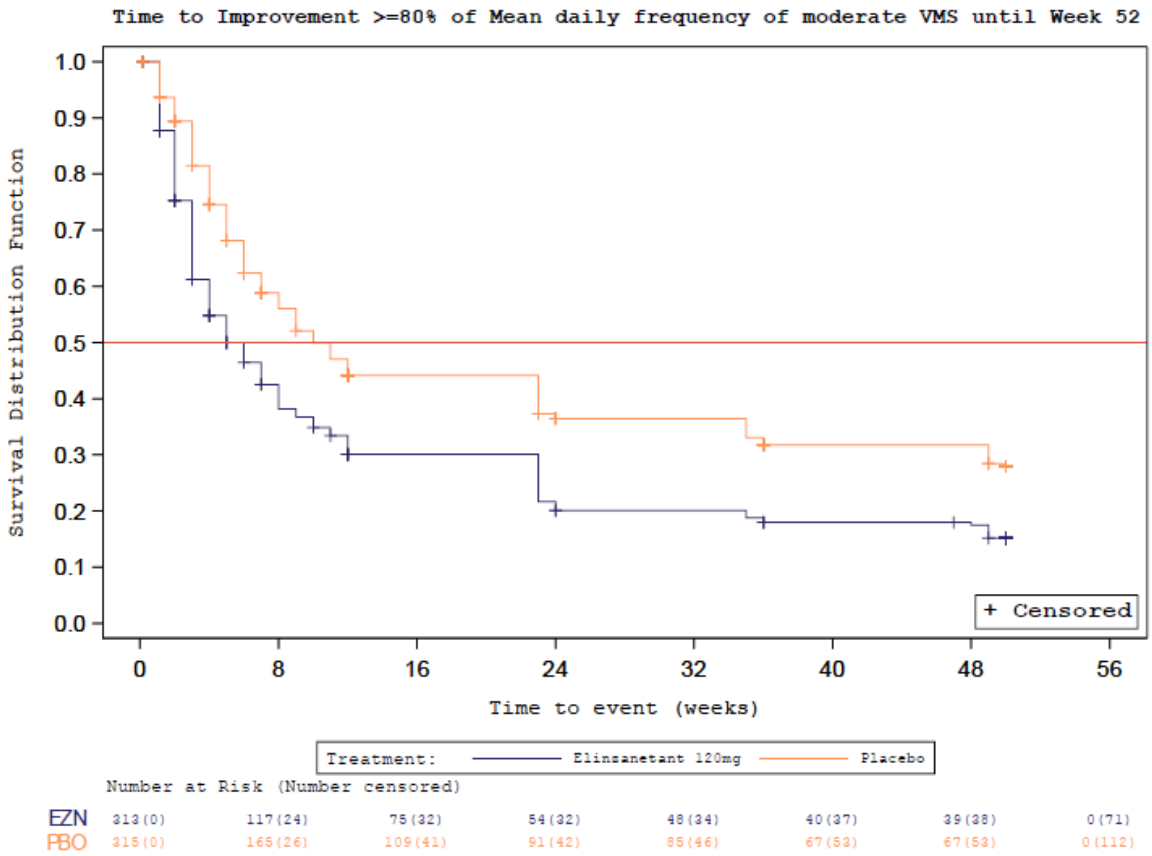

Abbildung 44: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

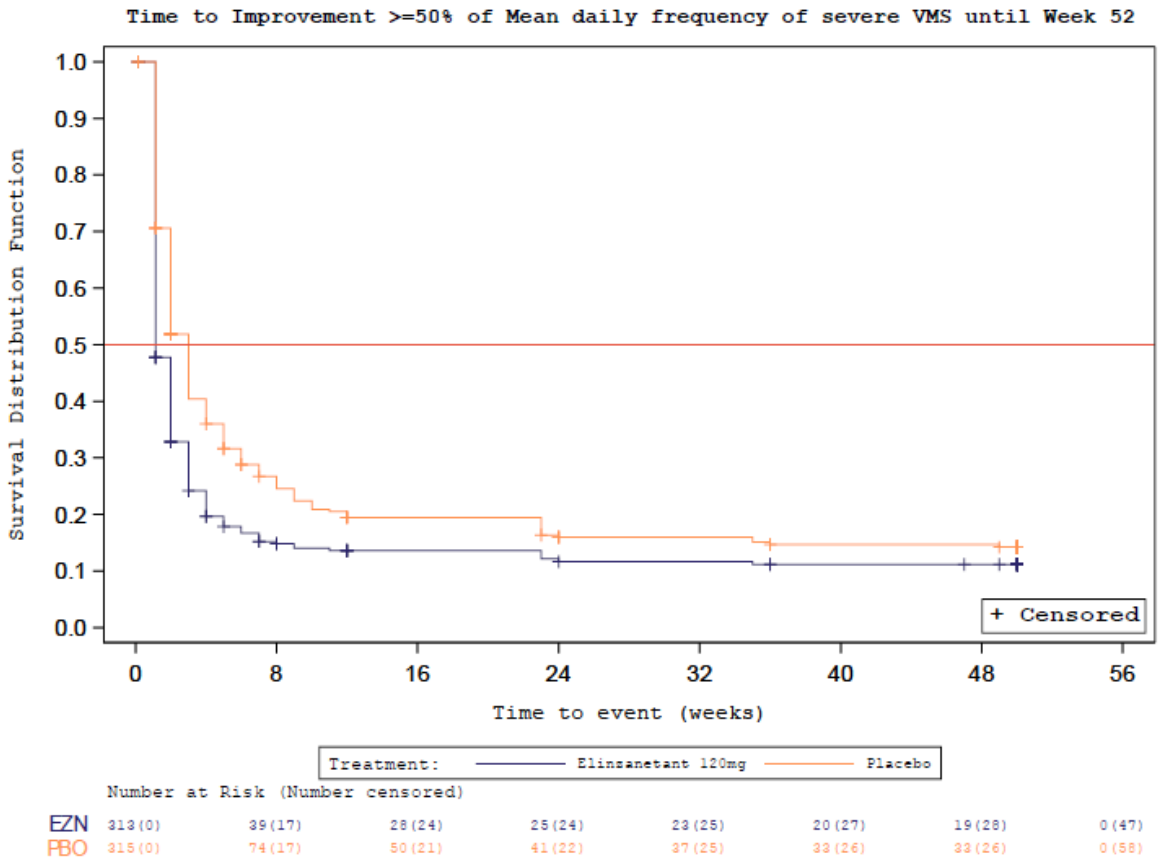

Abbildung 45: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

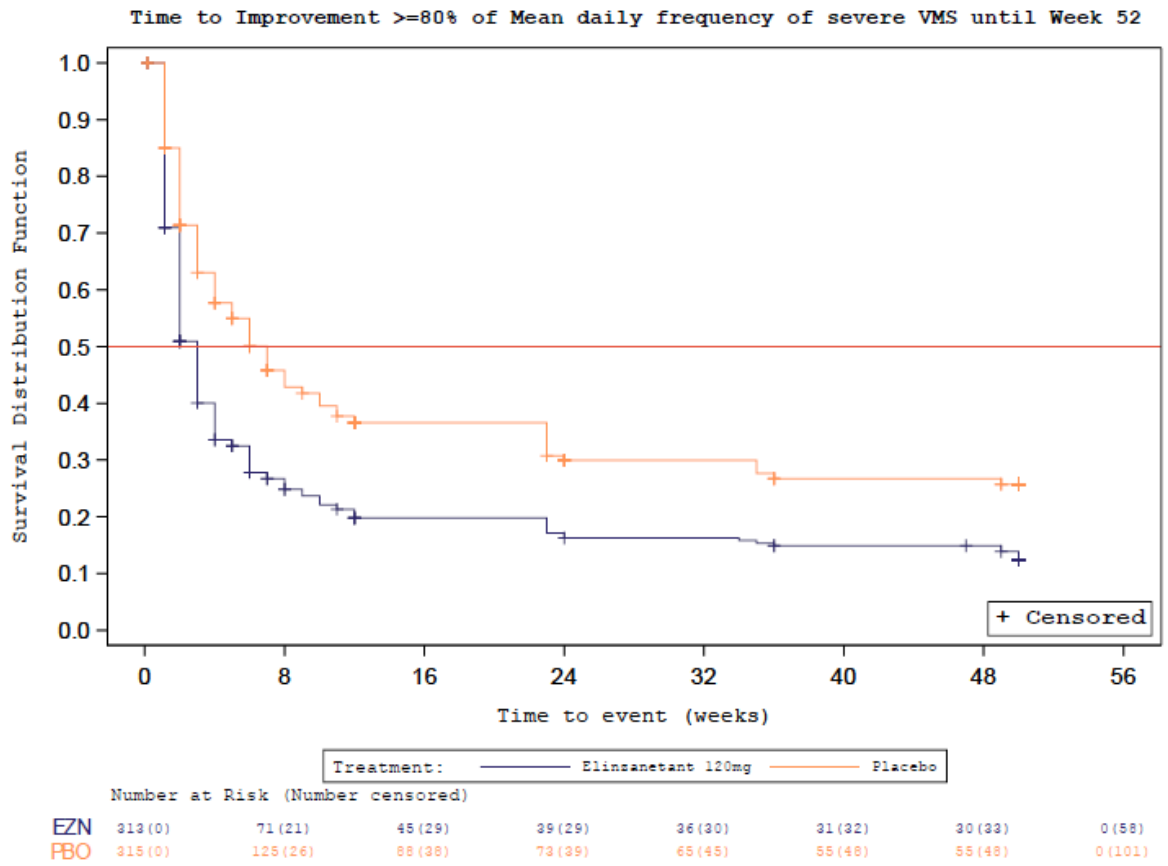

Abbildung 46: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

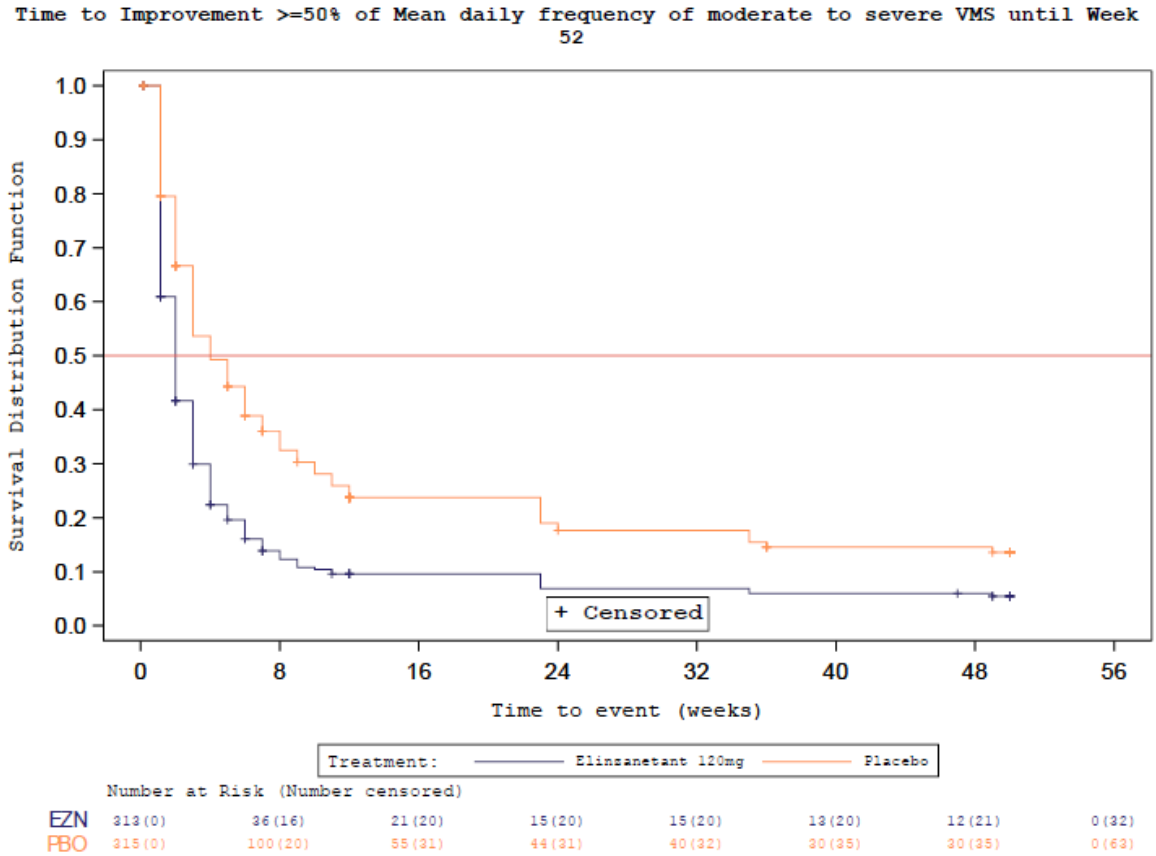

Abbildung 47: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

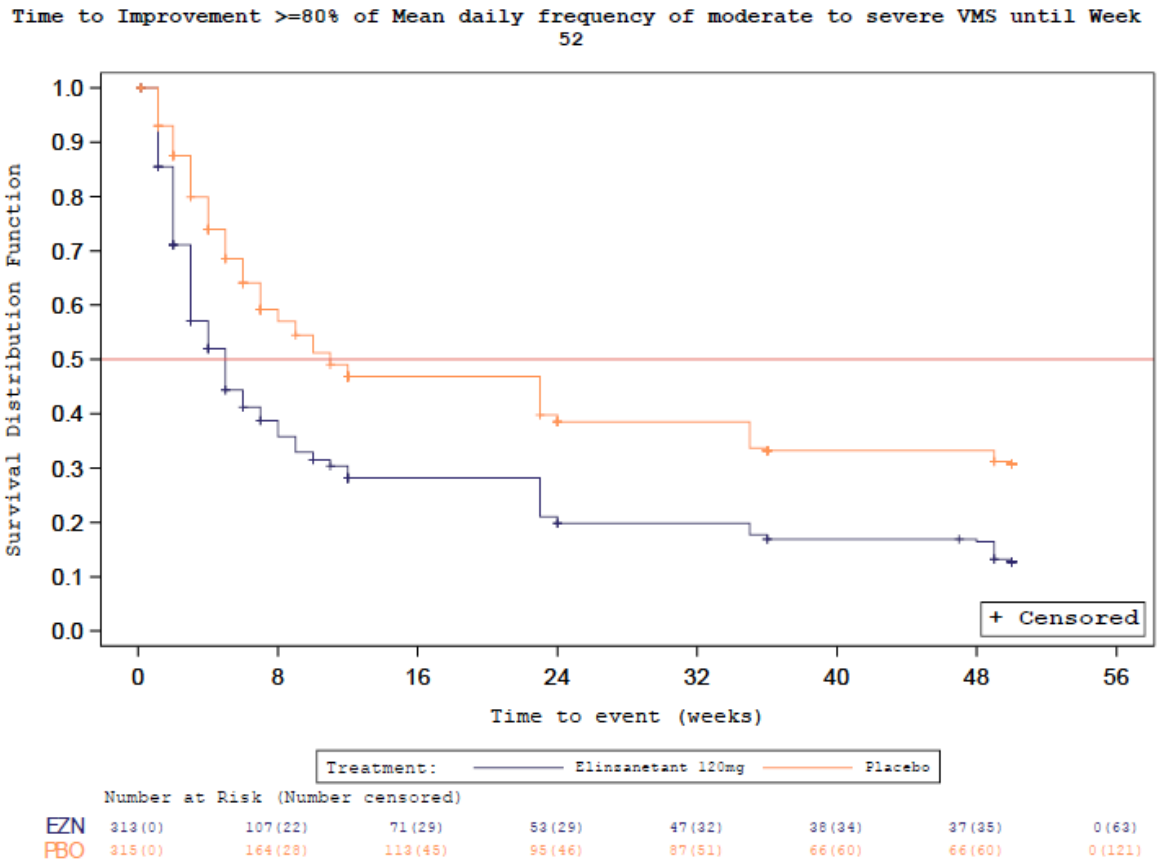

Abbildung 48: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

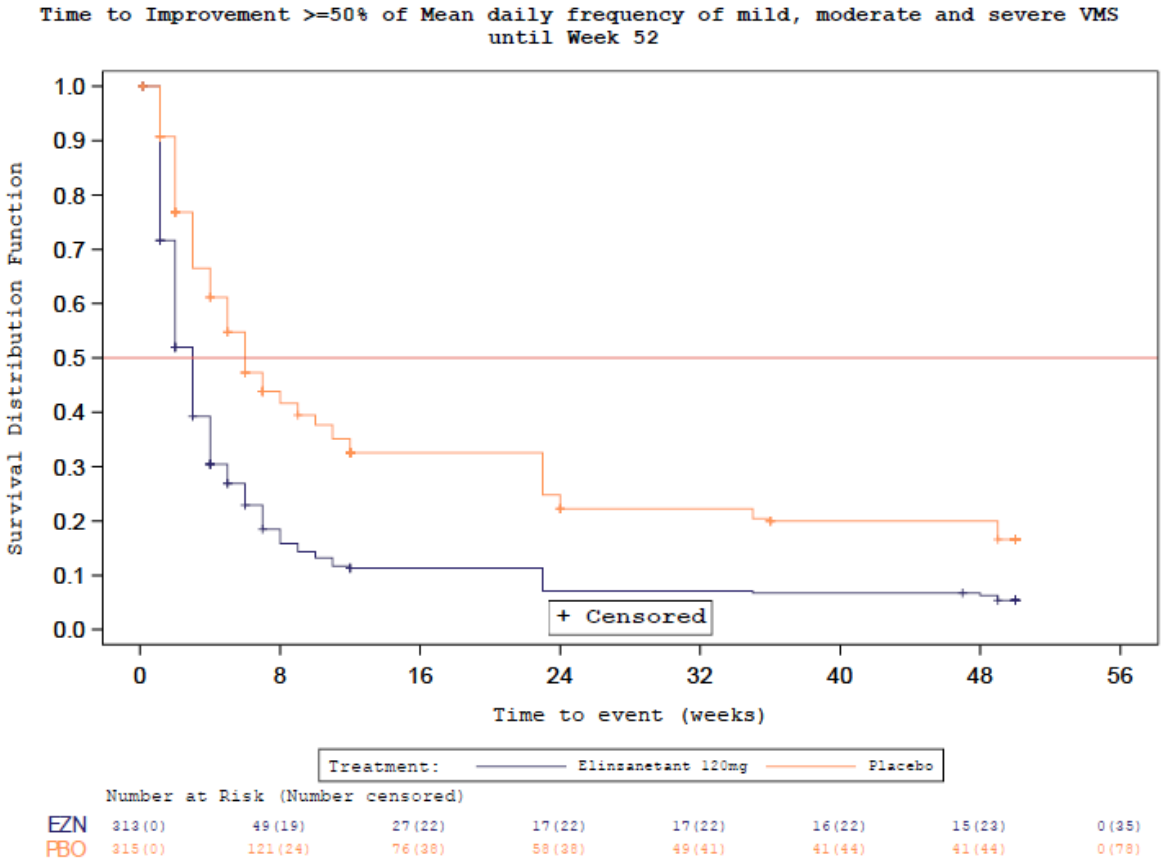

Abbildung 49: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

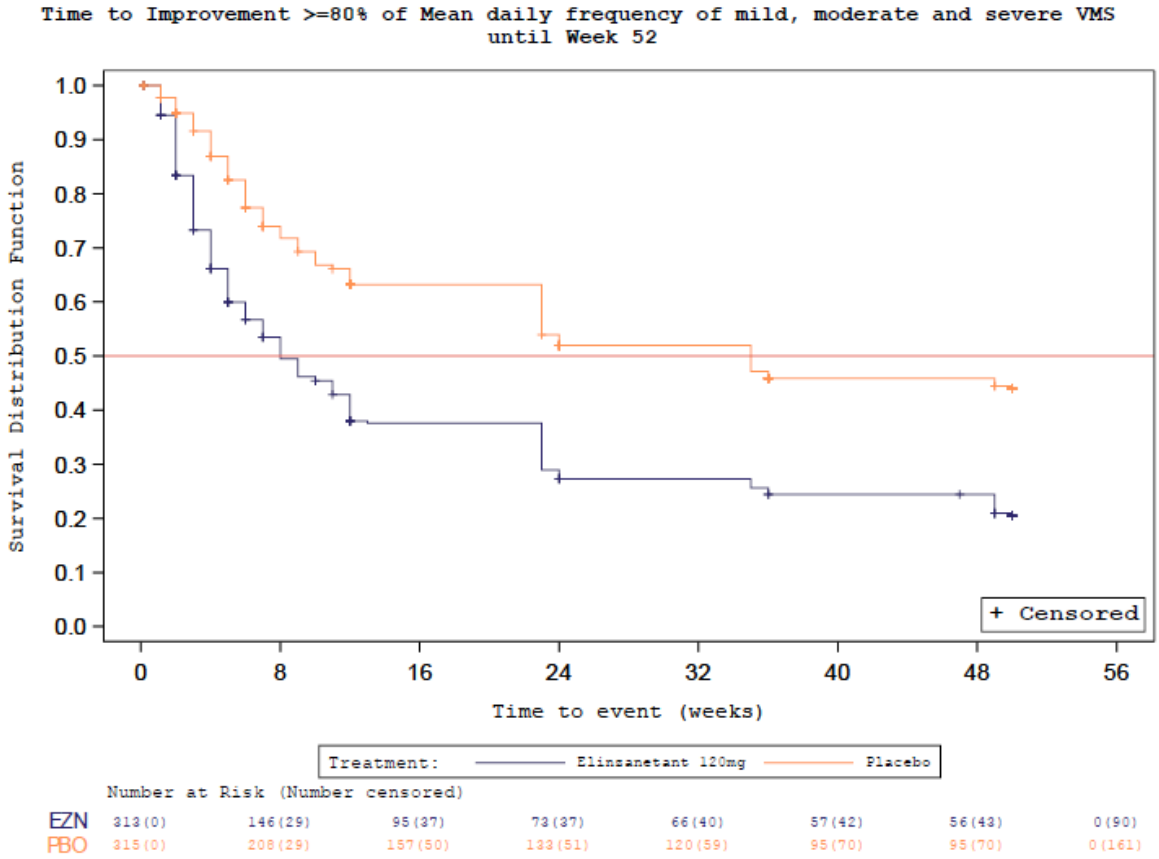

Abbildung 50: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

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

Der Endpunkt VMS-Häufigkeit wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen. Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien auf Basis des FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.2 VMS-Schweregrad – RCT

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

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von VMS-Schweregrad

Studie	Operationalisierung
SWITCH-1	Erfassung des VMS-Schweregrads: Den Teilnehmerinnen wurde ein elektronisches Tagebuch (eDiary) zur Verfügung gestellt, indem sie die Anzahl der Hitzewallungen sowie deren Schweregrad auf einer Skala von 1 bis 3 (mild, moderat oder schwer) und die Anzahl nächtlicher Aufwachphasen dokumentierten. Siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1 VMS-Schwere: Der mittlere wöchentliche Schweregrad der VMS zu Baseline wird wie folgt berechnet: $\frac{(2 \times \text{Anzahl der moderaten VMS für 7 Tage}) + (3 \times \text{Anzahl der schweren VMS für 7 Tage})}{\text{Gesamtanzahl der moderaten bis schwere VMS für 7 Tage}}$ Es werden ausschließlich Tagebucheinträge mit verfügbaren Einträgen verwendet. Der mittlere wöchentliche Schweregrad wurde basierend auf den letzten sieben Tagen vor der jeweiligen Woche, sofern mindestens ein verfügbarer Eintrag am Abend und/oder Morgen vorliegt berechnet: $\frac{(1 \times \text{Anzahl der milden VMS für 7 Tage}) + (2 \times \text{Anzahl der moderaten VMS für 7 Tage}) + (3 \times \text{Anzahl der schweren VMS für 7 Tage})}{\text{Gesamtanzahl der milden, moderaten und schweren VMS für 7 Tage}}$ Wenn an einem Tag keine VMS gemeldet wurde, wurde der Schweregrad an auf 0 gesetzt. Bei der Berechnung des Schweregrads der moderaten und schweren VMS wurden nur solche VMS in die Berechnung einbezogen, d. h. die milden VMS, die berichtet wurden, wurden ausgeschlossen. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[a]:* · Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS bis Woche 12 · Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 12

Studie	Operationalisierung
	Es erfolgte eine Auswertung des Schweregrads der VMS über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable geografische Region (Nordamerika vs. Rest der Welt), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Behandlung und Zeit und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges' g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
OASIS-1	Erfassung des VMS-Schweregrads: Von den Patientinnen wurde ein elektronisches Tagebuch (HFDD) geführt, in welchem die Häufigkeit und der Schweregrad der VMS vermerkt wurden. Siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1. VMS-Schwere: Der mittlere tägliche Schweregrad der moderaten und schweren VMS zu Tag x wird wie folgt berechnet: $\frac{(2 \times \text{Anzahl der moderaten VMS an Tag x}) + (3 \times \text{Anzahl der schweren VMS an Tag x})}{\text{Gesamtanzahl der moderaten bis schwere VMS an Tag x}}$ Wenn an einem Tag keine moderaten oder schweren VMS gemeldet wurden, wurde der mittlere Schweregrad an diesem Tag auf 0 gesetzt. Nachdem der mittlere tägliche Schweregrad für jeden Tag berechnet wurde, wird der Durchschnitt dieser Werte über den 14-tägigen Baseline-Zeitraum berechnet. Die Einschlusskriterien verlangen, dass mindestens an elf Tage Daten verfügbar sind, um den Baseline-Wert zu berechnen. Der Schweregrad zu Baseline wird also wie folgt berechnet: $\frac{\text{Summe der mittleren täglichen Werte für den Schweregrad der verfügbare Tage}}{\text{Anzahl der verfügbaren Tage}}$ Der Schweregrad der moderaten und schweren VMS während der Behandlung wurde täglich wie folgt berechnet: $\frac{(1 \times \text{Anzahl der milden VMS}) + (2 \times \text{Anzahl der moderaten VMS}) + (3 \times \text{Anzahl der schweren VMS}) \text{ jeweils an Tag x}}{\text{Gesamtanzahl der milden , moderaten und schweren VMS an Tag x}}$ Wenn an einem Tag keine VMS (unabhängig vom Schweregrad) gemeldet wurden, wurde der mittlere Schweregrad an diesem Tag auf 0 gesetzt. Wenn an mehr als zwei Tagen innerhalb einer Woche keine Daten vorliegen, wird der Wert für diese Woche als fehlend gesetzt und es erfolgt keine Imputation der fehlenden Werte. Der Schweregrad der VMS wurde für jede Woche der Behandlungsphase berechnet, basierend auf den verfügbaren Daten der jeweiligen Woche. Speziell zu Woche 12 sind das die Tage 78-84. Tag 1 entspricht dem Tag des Behandlungsbeginns. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[a]:* Analysen wurden analog zu der Studie SWITCH-1 durchgeführt. Ergänzend wurde für die OASIS-Studien die im SAP präspezifizierte Analyse dargestellt, bei denen die milden VMS nach Baseline mit einem Berechnungsfaktor von 1 mit in die Berechnung der moderaten und schweren VMS inkludiert wurden.

Studie	Operationalisierung
	· Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline) bis Woche 12
OASIS-2	Analog zu OASIS-1
OASIS-3	Analog zu OASIS-1 Ergänzend zu den Analysen zu Woche 12 wurden noch Analysen zu Woche 50 durchgeführt. · Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS bis Woche 50 · Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS bis Woche 50 · Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline) bis Woche 50
NIRVANA	Analog zu OASIS-1 mit der Anpassung, dass an mindestens sieben Tagen Daten verfügbar sein müssen, um den Baseline-Wert zu berechnen, statt an elf Tagen. Die ergänzende Analyse der OASIS-1, bei der die milden VMS nach Baseline mit einem Berechnungsfaktor von 1 mit in die Berechnung der moderaten und schweren VMS inkludiert wurden, kann nicht durchgeführt werden, da milde VMS nicht erfasst wurden.

a: Die FAS-Population umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für VMS-Schweregrad in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SWITCH-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-40 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt des Schweregrads der VMS wurde in der Studie SWITCH-1 anhand eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das traf auf alle randomisierten Patientinnen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Bei den Studien OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA wurden der Schweregrad der VMS mittels des HFDD, eines elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in allen eingeschlossenen Studien nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten des HFDD zum VMS-Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Schweregrad moderater und schwerer VMS / milder, moderater und schwerer VMS				
Baseline	810	803 (99,1)	807	804 (99,6)
Woche 1	810	801 (98,9)	807	794 (98,4)
Woche 2	810	787 (97,2)	807	783 (97,0)
Woche 3	810	721 (89,0)	807	724 (89,7)
Woche 4	810	766 (94,6)	807	766 (94,9)
Woche 5	810	702 (86,7)	807	709 (87,9)
Woche 6	810	682 (84,2)	807	698 (86,5)
Woche 7	810	683 (84,3)	807	692 (85,7)
Woche 8	810	728 (89,9)	807	726 (90,0)
Woche 9	810	671 (82,8)	807	681 (84,4)
Woche 10	810	662 (81,7)	807	676 (83,8)
Woche 11	810	656 (81,0)	807	673 (83,4)
Woche 12	810	681 (84,1)	807	703 (87,1)
Schweregrad moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)[a]				
Baseline	712	710 (99,7)	712	712 (100,0)
Woche 1	712	704 (98,9)	712	699 (98,2)
Woche 2	712	691 (97,1)	712	691 (97,1)
Woche 3	712	677 (95,1)	712	678 (95,2)
Woche 4	712	670 (94,1)	712	675 (94,8)
Woche 5	712	661 (92,8)	712	663 (93,1)
Woche 6	712	641 (90,0)	712	653 (91,7)
Woche 7	712	641 (90,0)	712	647 (90,9)
Woche 8	712	635 (89,2)	712	638 (89,6)
Woche 9	712	628 (88,2)	712	638 (89,6)
Woche 10	712	622 (87,4)	712	634 (89,0)
Woche 11	712	615 (86,4)	712	630 (88,5)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 12	712	607 (85,3)	712	627 (88,1)
a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des HFDD zum VMS-Schweregrad unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Schweregrad moderater und schwerer VMS / milder, moderater und schwerer VMS				
Baseline	810	803 (99,1)	807	804 (99,6)
Woche 1	808	801 (99,1)	802	794 (99,0)
Woche 2	807	787 (97,5)	802	783 (97,6)
Woche 3	805	721 (89,6)	799	724 (90,6)
Woche 4	798	766 (96,0)	792	766 (96,7)
Woche 5	793	702 (88,5)	787	709 (90,1)
Woche 6	787	682 (86,7)	786	698 (88,8)
Woche 7	783	683 (87,2)	779	692 (88,8)
Woche 8	780	728 (93,3)	771	726 (94,2)
Woche 9	778	671 (86,2)	767	681 (88,8)
Woche 10	774	662 (85,5)	764	676 (88,5)
Woche 11	769	656 (85,3)	763	673 (88,2)
Woche 12	767	681 (88,8)	761	703 (92,4)
Schweregrad moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)[a]				
Baseline	712	710 (99,7)	712	712 (100,0)
Woche 1	710	704 (99,2)	707	699 (98,9)
Woche 2	709	691 (97,5)	707	691 (97,7)
Woche 3	708	677 (95,6)	707	678 (95,9)
Woche 4	701	670 (95,6)	700	675 (96,4)
Woche 5	697	661 (94,8)	695	663 (95,4)
Woche 6	691	641 (92,8)	694	653 (94,1)
Woche 7	687	641 (93,3)	688	647 (94,0)
Woche 8	684	635 (92,8)	681	638 (93,7)
Woche 9	682	628 (92,1)	678	638 (94,1)
Woche 10	679	622 (91,6)	675	634 (93,9)
Woche 11	675	615 (91,1)	674	630 (93,5)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 12	673	607 (90,2)	672	627 (93,3)
a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten des HFDD zum VMS-Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Schweregrad moderater und schwerer VMS / milder, moderater und schwerer VMS / moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)				
Baseline	313	312 (99,7)	315	315 (100,0)
Woche 1	313	310 (99,0)	315	313 (99,4)
Woche 2	313	304 (97,1)	315	309 (98,1)
Woche 3	313	297 (94,9)	315	302 (95,9)
Woche 4	313	294 (93,9)	315	298 (94,6)
Woche 5	313	287 (91,7)	315	293 (93,0)
Woche 6	313	278 (88,8)	315	291 (92,4)
Woche 7	313	278 (88,8)	315	286 (90,8)
Woche 8	313	276 (88,2)	315	282 (89,5)
Woche 9	313	270 (86,3)	315	281 (89,2)
Woche 10	313	267 (85,3)	315	278 (88,3)
Woche 11	313	264 (84,3)	315	280 (88,9)
Woche 12	313	258 (82,4)	315	278 (88,3)
Woche 23	313	240 (76,7)	315	249 (79,0)
Woche 24	313	241 (77,0)	315	248 (78,7)
Woche 35	313	232 (74,1)	315	236 (74,9)
Woche 36	313	232 (74,1)	315	238 (75,6)
Woche 49	313	218 (69,6)	315	223 (70,8)
Woche 50[a]	313	211 (67,4)	315	220 (69,8)
a: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 23–24, 35–36 sowie 49–50. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten des HFDD zum VMS-Schweregrad unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Schweregrad moderater und schwerer VMS / milder, moderater und schwerer VMS / moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)				
Baseline	313	312 (99,7)	315	315 (100,0)
Woche 1	312	310 (99,4)	314	313 (99,7)
Woche 2	311	304 (97,7)	314	309 (98,4)
Woche 3	311	297 (95,5)	314	302 (96,2)
Woche 4	308	294 (95,5)	311	298 (95,8)
Woche 5	305	287 (94,1)	308	293 (95,1)
Woche 6	303	278 (91,7)	307	291 (94,8)
Woche 7	301	278 (92,4)	304	286 (94,1)
Woche 8	300	276 (92,0)	301	282 (93,7)
Woche 9	299	270 (90,3)	301	281 (93,4)
Woche 10	297	267 (89,9)	300	278 (92,7)
Woche 11	295	264 (89,5)	299	280 (93,6)
Woche 12	295	258 (87,5)	298	278 (93,3)
Woche 23	284	240 (84,5)	284	249 (87,7)
Woche 24	284	241 (84,9)	281	248 (88,3)
Woche 35	278	232 (83,5)	278	236 (84,9)
Woche 36	278	232 (83,5)	276	238 (86,2)
Woche 49	273	218 (79,9)	267	223 (83,5)
Woche 50[a]	273	211 (77,3)	266	220 (82,7)

a: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 23–24, 35–36 sowie 49–50.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-45: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS-Schweregrad bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS										
Meta-Analyse[b]	803	2,50 (0,26)	797	-0,44 [-0,48; -0,41]	804	2,50 (0,27)	795 (98,9)	-0,24 [-0,27; -0,20]	-0,20 (0,02) [-0,25; -0,16] Hedges' g **-0,40 [-0,50; -0,30]**	**<0,0001**
SWITCH-1	52	2,54 (0,24)	52	-0,44 [-0,53; -0,35]	47	2,54 (0,20)	47 (100,0)	-0,34 [-0,44; -0,25]	-0,10 (0,06) [-0,22; 0,03] Hedges' g -0,30 [-0,69; 0,10]	0,1400
OASIS-1	199	2,56 (0,22)	197	-0,36 [-0,41; -0,30]	197	2,54 (0,22)	193 (98,0)	-0,13 [-0,18; -0,07]	-0,23 (0,04) [-0,31; -0,15] Hedges' g **-0,60 [-0,80; -0,39]**	**<0,0001**
OASIS-2	199	2,55 (0,22)	199	-0,36 [-0,43; -0,30]	200	2,56 (0,21)	197 (98,5)	-0,20 [-0,26; -0,14]	-0,17 (0,04) [-0,25; -0,08] Hedges' g -0,38 [-0,58; -0,18]	**0,0002**
OASIS-3	312	2,41 (0,29)	309	-0,56 [-0,62; -0,50]	315	2,44 (0,32)	313 (99,4)	-0,33 [-0,39; -0,27]	-0,23 (0,04) [-0,31; -0,14] Hedges' g **-0,41 [-0,57; -0,25]**	**<0,0001**

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
NIRVANA	50	2,50 (0,21)	49	-0,43 [-0,56; -0,31]	52	2,48 (0,26)	52 (100,0)	-0,22 [-0,34; -0,09]	-0,21 (0,09) [-0,39; -0,04] Hedges' g -0,47 [-0,87; -0,08]	**0,0159**
Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS										
Meta-Analyse[b]	803	2,20 (0,39)	797	-0,37 [-0,40; -0,34]	804	2,19 (0,40)	795	-0,17 [-0,20; -0,14]	-0,20 (0,02) [-0,24; -0,16] Hedges' g **-0,49 [-0,59; -0,39]**	**<0,0001**
SWITCH-1	52	2,38 (0,34)	52	-0,28 [-0,36; -0,20]	47	2,34 (0,32)	47	-0,14 [-0,23; -0,05]	-0,14 (0,06) [-0,26; -0,02] Hedges' g -0,45 [-0,85; -0,05]	**0,0249**
OASIS-1	199	2,32 (0,34)	197	-0,39 [-0,44; -0,34]	197	2,29 (0,32)	193	-0,16 [-0,21; -0,10]	-0,24 (0,04) [-0,31; -0,16] Hedges' g **-0,65 [-0,85; -0,44]**	**<0,0001**
OASIS-2	199	2,29 (0,35)	199	-0,39 [-0,45; -0,34]	200	2,30 (0,35)	197	-0,23 [-0,28; -0,17]	-0,16 (0,04) [-0,24; -0,08] Hedges' g **-0,41 [-0,61; -0,21]**	**<0,0001**
OASIS-3	312	2,04 (0,39)	309	-0,46 [-0,50; -0,41]	315	2,06 (0,44)	313	-0,24 [-0,29; -0,20]	-0,21 (0,03) [-0,28; -0,15] Hedges' g **-0,52 [-0,68; -0,36]**	**<0,0001**

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
NIRVANA	50	2,15 (0,35)	49	-0,34 [-0,43; -0,25]	52	2,13 (0,41)	52	-0,13 [-0,23; -0,04]	-0,21 (0,06) [-0,33; -0,08] Hedges' g **-0,61 [-1,01; -0,21]**	**0,0021**
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)										
Meta-Analyse	710	2,41 (0,40)	705	-0,84 [-0,87; -0,80]	712	2,41 (0,46)	703	-0,52 [-0,56; -0,49]	-0,31 (0,03) [-0,37; -0,26] Hedges' g **-0,63 [-0,74; -0,52]**	**<0,0001**
OASIS-1	199	2,56 (0,22)	197	-0,78 [-0,84; -0,72]	197	2,53 (0,23)	193	-0,44 [-0,50; -0,38]	-0,34 (0,05) [-0,43; -0,25] Hedges' g **-0,74 [-0,95; -0,54]**	**<0,0001**
OASIS-2	199	2,53 (0,24)	199	-0,79 [-0,86; -0,72]	200	2,54 (0,24)	197	-0,54 [-0,61; -0,47]	-0,26 (0,05) [-0,35; -0,16] Hedges' g **-0,52 [-0,72; -0,32]**	**<0,0001**
OASIS-3	312	2,25 (0,50)	309	-0,95 [-1,01; -0,89]	315	2,25 (0,60)	313	-0,61 [-0,66; -0,55]	-0,34 (0,04) [-0,42; -0,26] Hedges' g **-0,66 [-0,82; -0,50]**	**<0,0001**

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
b: Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführte Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS **zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests =0,4125) zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI] der Meta-Analyse: -0,40 [-0,50; -0,30]).** Hinsichtlich der mittleren Veränderung des Schweregrads der milden, moderaten und schweren VMS zeigt sich ebenfalls bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests=0,5404) ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant, der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI] der Meta-Analyse: -0,49 [-0,59; -0,39]).** Ebenso zeigt die Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwere VMS (inklusive der milden VMS nach Baseline) bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests=0,3558) einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungseffekt zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI] der Meta-Analyse: -0,63 [-0,74; -0,52]).**

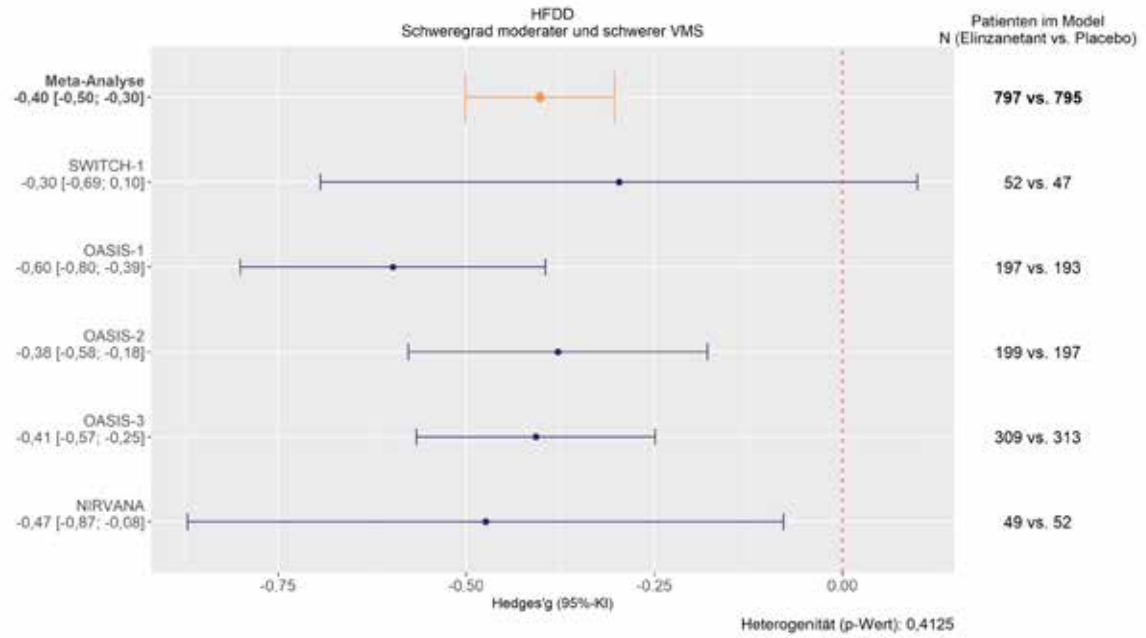

Abbildung 51: Forest-Plot der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

HFDD: Hot Flush Daily Diary; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

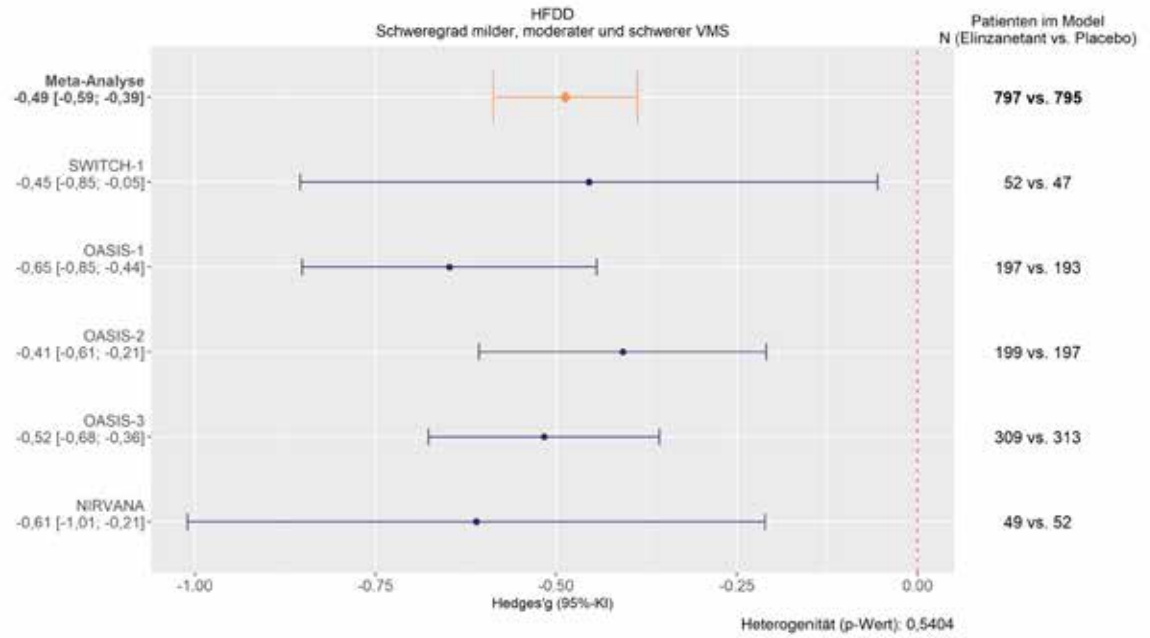

Abbildung 52: Forest-Plot der mittleren Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

HFDD: Hot Flush Daily Diary; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

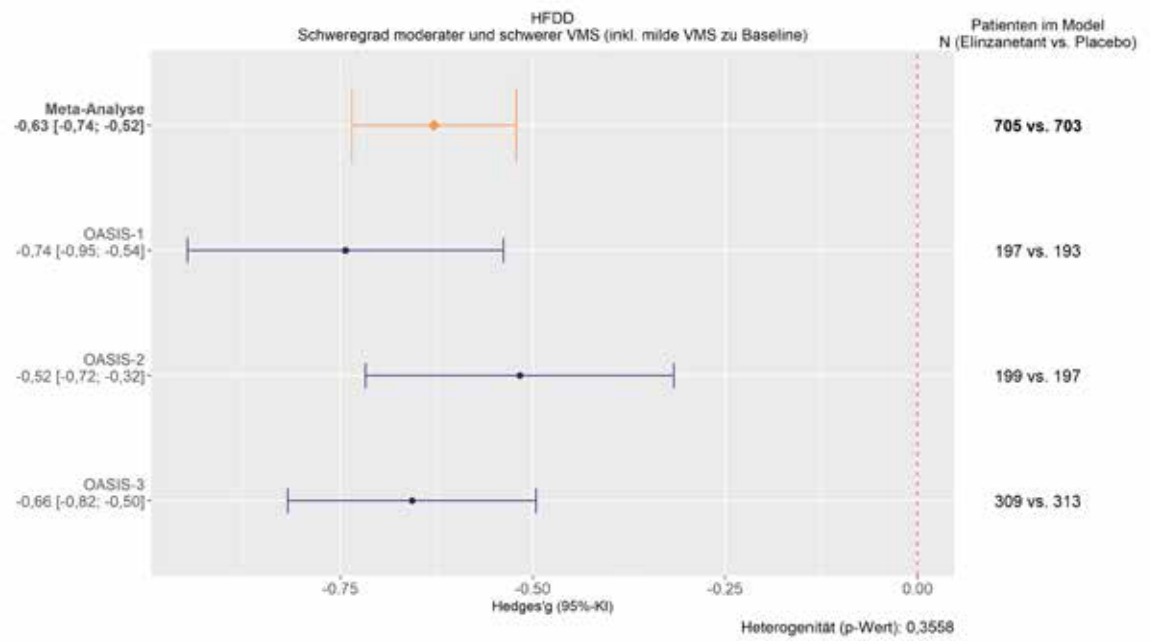

Abbildung 53: Forest-Plot der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline) bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

HFDD: Hot Flush Daily Diary; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VMS: Vasomotorische Symptome

Darüber hinaus werden im Folgenden Verlaufskurven der Meta-Analysen gezeigt. Diese zeigen jeweils eine kontinuierliche Abnahme des Schweregrads der VMS unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. Erste Unterschiede waren bereits jeweils ab Woche 1 zu beobachten und zeigten dann jeweils einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12 (Abbildung 54, Abbildung 55 und Abbildung 56). Anschließend blieb die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert erhalten (siehe auch die Verlaufskurven der einzelnen Studien in Anhang 4-G).

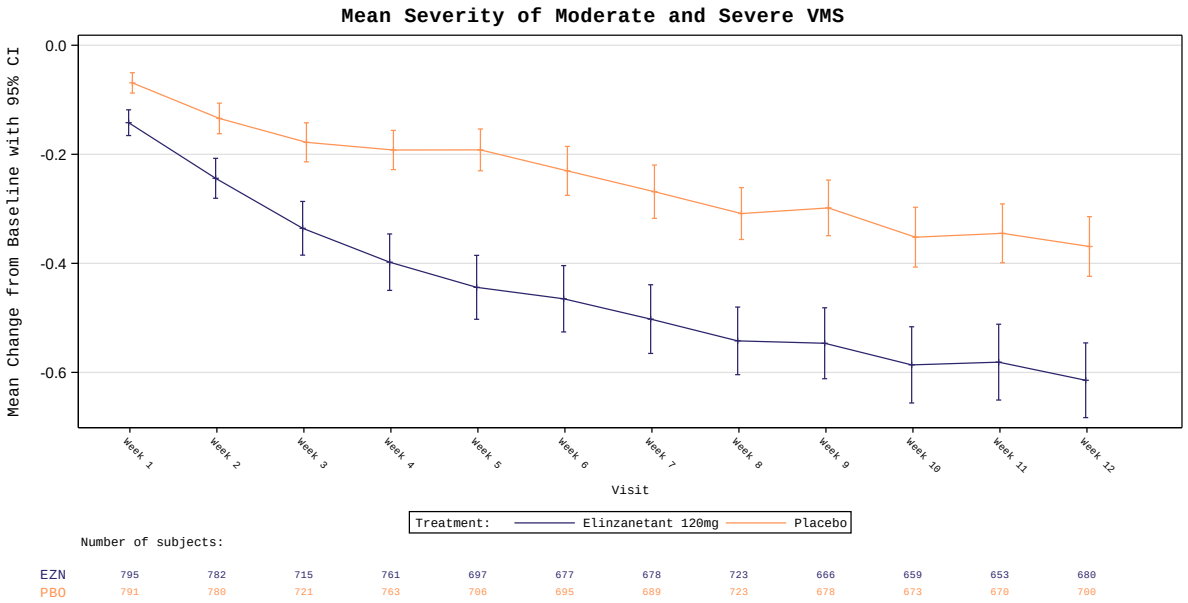

Abbildung 54: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
VMS: Vasomotorische Symptome

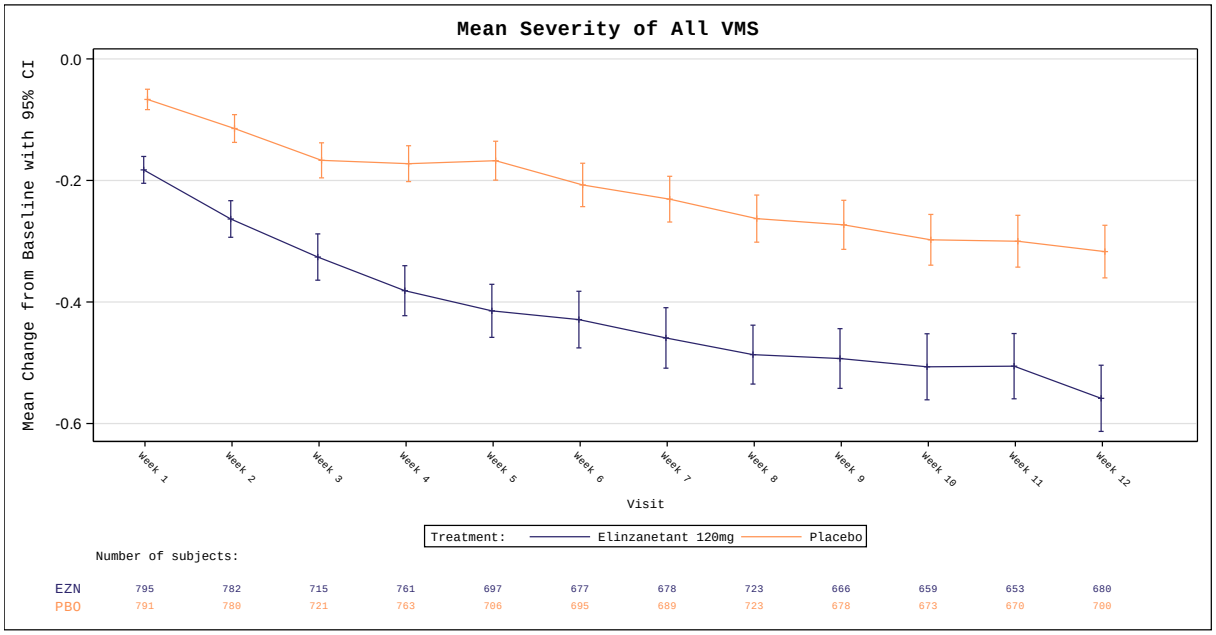

Abbildung 55: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
VMS: Vasomotorische Symptome

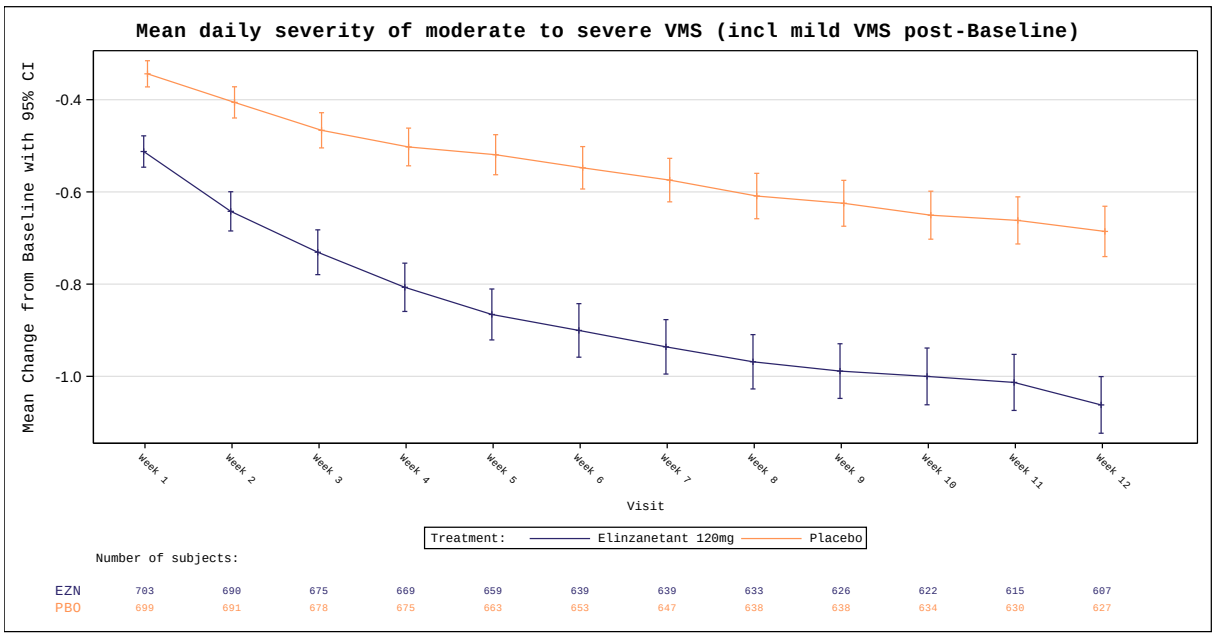

Abbildung 56: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. der milden VMS nach Baseline) bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
VMS: Vasomotorische Symptome

Tabelle 4-46: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS-Schweregrad bis zu Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie OASIS-3	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS										
	312	2,41 (0,29)	309	-0,66 [-0,71; -0,61]	315	2,44 (0,32)	313	-0,41 [-0,46; -0,36]	-0,25 (0,04) [-0,32; -0,18] Hedges' g **-0,57 [-0,73; -0,41]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS										
	312	2,04 (0,39)	309	-0,53 [-0,57; -0,49]	315	2,06 (0,44)	313	-0,29 [-0,33; -0,25]	-0,24 (0,03) [-0,29; -0,18] Hedges' g **-0,69 [-0,85; -0,53]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)										
	312	2,25 (0,50)	309	-1,04 [-1,08; -0,99]	315	2,25 (0,60)	313	-0,67 [-0,72; -0,63]	-0,36 (0,03) [-0,43; -0,30] Hedges' g **-0,87 [-1,04; -0,71]**	**<0,0001**

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

Die durchgeführte Auswertung der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS zu Woche 50 der Studie OASIS-3 zeigt einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI] der MMRM-Analyse zu Woche 50 der OASIS-3: -0,57 [-0,73; -0,41]).** Dieser Behandlungsunterschied zeigt sich auch beim Schweregrad milder, moderater und schwerer VMS (**Hedges' g [95%-KI] der MMRM-Analyse zu Woche 50 der OASIS-3: -0,69 [-0,85; -0,53])** sowie beim Schweregrad moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline) (**Hedges' g [95%-KI] der MMRM-Analyse zu Woche 50 der OASIS-3: -0,87 [-1,04; -0,71]**).

Auch die folgenden Verlaufskurven über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie OASIS-3 zeigen jeweils eine kontinuierliche mittlere Abnahme des Schweregrads der VMS unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm. Es ist deutlich erkennbar, dass die stärkste mittlere Veränderung des Schweregrads der VMS innerhalb der ersten 12 Wochen erzielt wird. Die Ergebnisse zu Woche 50 bestätigen die Ergebnisse zu Woche 12 und zeigen einen anhaltenden Behandlungseffekt.

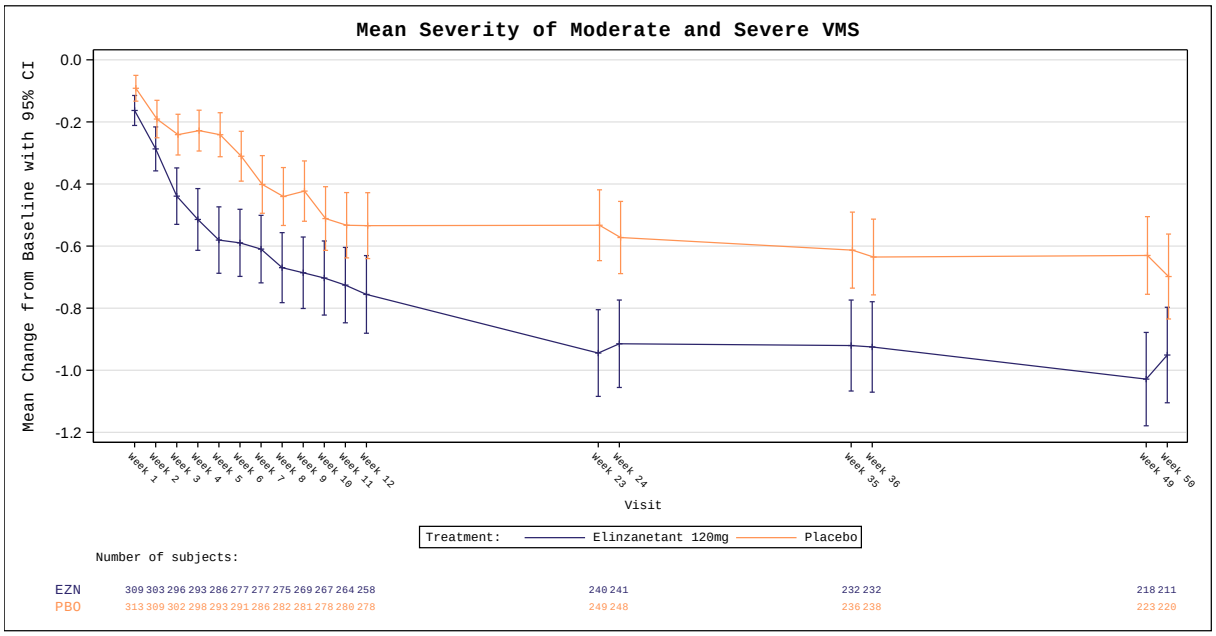

Abbildung 57: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3)
VMS: Vasomotorische Symptome

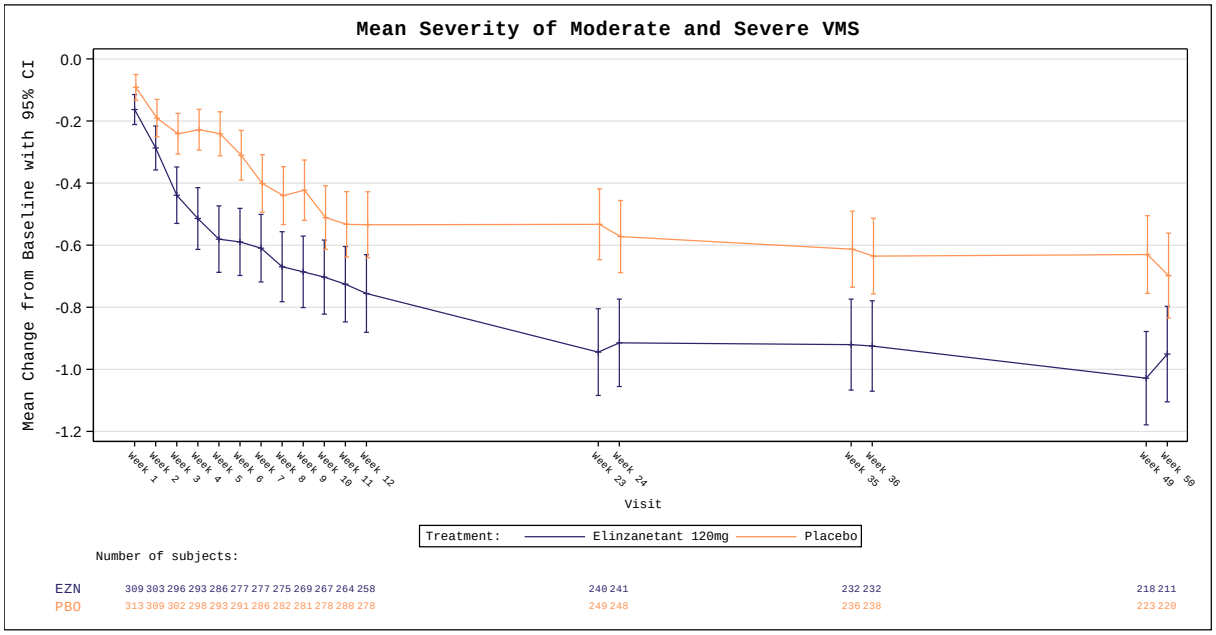

Abbildung 58: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3)
VMS: Vasomotorische Symptome

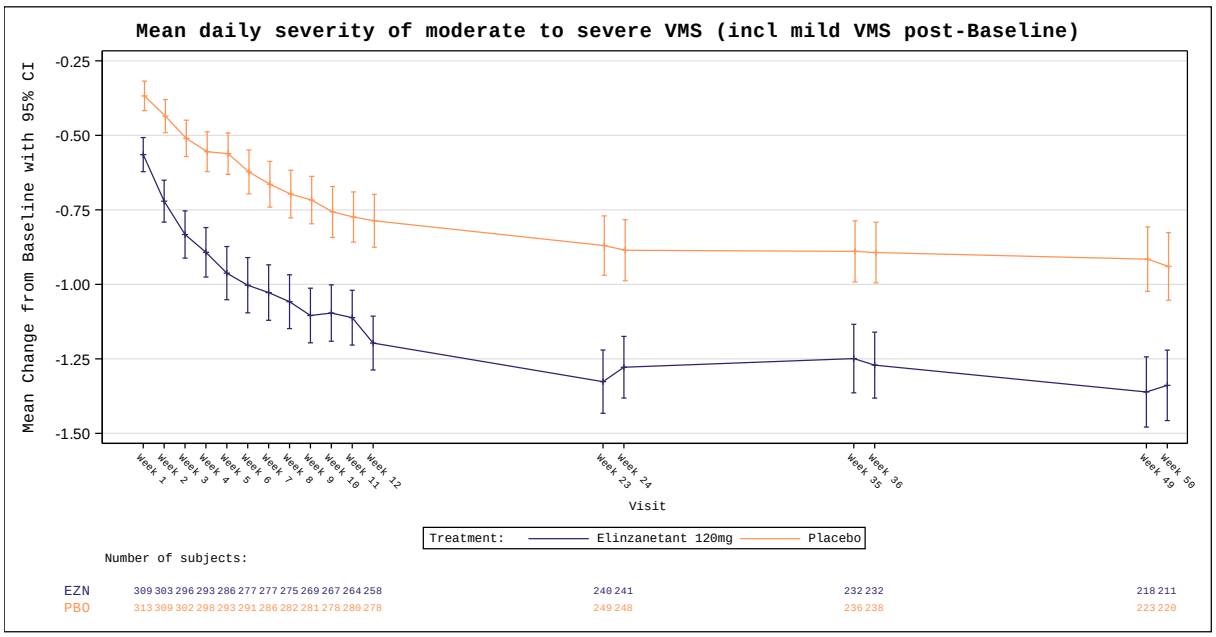

Abbildung 59: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. der milden VMS nach Baseline) bis zu Woche 50 (OASIS-3)
VMS: Vasomotorische Symptome

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

Der Endpunkt VMS-Schweregrad wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien auf Basis des FAS. Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.3 VMS und nächtliche Schlafstörungen – RCT

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

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von VMS und nächtlichen Schlafstörungen

Studie	Operationalisierung
SWITCH-1	Erfassung der VMS und nächtlichen Schlafstörungen anhand eines elektronischen Tagebuchs Den Teilnehmerinnen wurde ein elektronisches Tagebuch (eDiary) zur Verfügung gestellt, indem sie die Anzahl der Hitzewallungen sowie deren Schweregrad auf einer Skala von 1 bis 3 (mild, moderat oder schwer) und die Anzahl nächtlicher Aufwachphasen dokumentierten. Siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1. VMS haben auch einen indirekten Einfluss auf die Schlafqualität. Nächtliches Aufwachen infolge von VMS entspricht somit einer schweren VMS, die im morgendlichen Tagebuch erfasst wurde. Die Gesamtanzahl nächtlicher Aufwachereignisse basiert auf dem im eDiary am Morgen ausgefüllten Feld ‚Wie oft sind Sie letzte Nacht aufgewacht?'. Die Anzahl der nächtlichen Aufwachereignisse infolge von VMS kann die Gesamtanzahl aller nächtlichen Aufwachereignisse nicht überschreiten. Die Berechnung zu Baseline und zu den einzelnen Wochen basiert auf den letzten sieben Tagen vor der jeweiligen Woche, sofern mindestens ein verfügbarer Eintrag am Morgen vorliegt. Siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1. Eine zusätzliche Bewertung der Schlafstörungen fand nicht statt.

Studie	Operationalisierung
	Analyse: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[à]:* · Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis Woche 12 Es erfolgte eine Auswertung der Schlafstörungen gemessen anhand des elektronischen Tagebuchs über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Region (Nordamerika vs. Rest der Welt), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
OASIS-1	Erfassung der VMS und nächtlichen Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD: Von den Patientinnen wurde ein elektronisches Tagebuch (HFDD) geführt, in welchem auch die Anzahl der nächtlichen Aufwachphasen sowie die durch VMS verursachten Schlafstörungen und damit der indirekte Effekt von VMS auf den Schlaf dokumentiert wurden. Siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1. Zusätzlich bewerteten die Patientinnen die Schlafstörungen aufgrund von VMS in der vergangenen Nacht anhand der folgenden Skala: - Überhaupt nicht - Ein wenig - Etwas - Erheblich - Sehr stark Die Berechnung der mittleren täglichen Anzahl für die nächtliche Aufwachphasen zu Baseline wird berechnet aus den verfügbaren Tagen während der 14 Tage vor Behandlungsbeginn: $\frac{\text{Gesamtanzahl der nächtlichen Aufwachphsen während der 14 Tage vor Behandlungsbeginn}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Morgendaten}}$ Ebenso wird die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens für jede Woche während der Behandlungsphase anhand der verfügbaren Daten der jeweiligen Woche berechnet und als mittlere tägliche Häufigkeit dargestellt: $\frac{\text{Gesamtanzahl der nächtlichen Aufwachphsen während dieser Woche}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Morgendaten während dieser Woche}}$ Falls für mehr als zwei Tage innerhalb einer Woche keine Morgendaten vorliegen, wird der Wert für diese Woche als fehlend betrachtet und es erfolgt keine Imputation der fehlenden Werte. Die mittlere Anzahl der Tage mit „erheblichen“ oder „sehr starken“ Schlafstörungen aufgrund von VMS berechnet, wird analog berechnet: $\frac{\text{Gesamtanzahl der Tage mit Schlafstörungen, die mit "erheblich" oder "sehr stark" bewertet wurden während der 14 Tage vor Behandlungsbeginn}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Morgendaten}}$ Ebenso die Berechnung während der Behandlung für jede Woche:

Studie	Operationalisierung
	$\frac{\text{Gesamtanzahl der Tage mit Schlafstörungen, die mit "erheblich" oder "sehr stark" bewertet wurden während dieser Woche}}{\text{Gesamtanzahl der verfügbaren Tage mit Morgendaten während dieser Woche}}$ Analyse: Die Analysen wurden analog zu der Studie SWITCH-1 durchgeführt. *Zusätzliche Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[a]:* · Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen bis Woche 12
OASIS-2	Analog zu OASIS-1
OASIS-3	Analog zu OASIS-1, zusätzlich wurden noch Analysen bis zu Woche 50 durchgeführt. · Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis Woche 50 · Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen bis Woche 50
NIRVANA	Analog zu OASIS-1, mit der Ausnahme, dass keine nächtlichen Aufwachphasen dokumentiert und ausgewertet wurden.

a: Die FAS-Population umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für VMS und nächtlichen Schlafstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SWITCH-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NIRVANA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-48 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt VMS und nächtliche Schlafstörungen wurde in der Studie SWITCH-1 unter anderem anhand eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das traf auf alle randomisierten Patientinnen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Bei den Studien OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA wurden die VMS und nächtlichen Schlafstörungen mittels des HFDD, eines elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in allen eingeschlossenen Studien nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten des HFDD zu VMS und nächtliche Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen[a]				
Baseline	764	757 (99,1)	759	756 (99,6)
Woche 1	764	753 (98,6)	759	744 (98,0)
Woche 2	764	740 (96,9)	759	725 (95,5)
Woche 3	764	674 (88,2)	759	673 (88,7)
Woche 4	764	717 (93,8)	759	715 (94,2)
Woche 5	764	656 (85,9)	759	654 (86,2)
Woche 6	764	633 (82,9)	759	648 (85,4)
Woche 7	764	632 (82,7)	759	637 (83,9)
Woche 8	764	679 (88,9)	759	671 (88,4)
Woche 9	764	623 (81,5)	759	628 (82,7)
Woche 10	764	618 (80,9)	759	621 (81,8)
Woche 11	764	605 (79,2)	759	615 (81,0)
Woche 12	764	647 (84,7)	759	655 (86,3)
Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen[a]				
Baseline	758	746 (98,4)	760	754 (99,2)
Woche 1	758	746 (98,4)	760	745 (98,0)
Woche 2	758	732 (96,6)	760	727 (95,7)
Woche 3	758	718 (94,7)	760	719 (94,6)
Woche 4	758	709 (93,5)	760	716 (94,2)
Woche 5	758	698 (92,1)	760	700 (92,1)
Woche 6	758	674 (88,9)	760	692 (91,1)
Woche 7	758	674 (88,9)	760	681 (89,6)
Woche 8	758	671 (88,5)	760	671 (88,3)
Woche 9	758	665 (87,7)	760	668 (87,9)
Woche 10	758	659 (86,9)	760	663 (87,2)
Woche 11	758	646 (85,2)	760	658 (86,6)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 12	758	619 (81,7)	760	641 (84,3)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des HFDD zu VMS und nächtliche Schlafstörungen unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen[a]				
Baseline	764	757 (99,1)	759	756 (99,6)
Woche 1	762	753 (98,8)	754	744 (98,7)
Woche 2	761	740 (97,2)	754	725 (96,2)
Woche 3	760	674 (88,7)	752	673 (89,5)
Woche 4	753	717 (95,2)	745	715 (96,0)
Woche 5	749	656 (87,6)	740	654 (88,4)
Woche 6	743	633 (85,2)	739	648 (87,7)
Woche 7	739	632 (85,5)	732	637 (87,0)
Woche 8	736	679 (92,3)	725	671 (92,6)
Woche 9	734	623 (84,9)	722	628 (87,0)
Woche 10	731	618 (84,5)	719	621 (86,4)
Woche 11	726	605 (83,3)	718	615 (85,7)
Woche 12	724	647 (89,4)	716	655 (91,5)
Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen[a]				
Baseline	758	746 (98,4)	760	754 (99,2)
Woche 1	756	746 (98,7)	755	745 (98,7)
Woche 2	755	732 (97,0)	755	727 (96,3)
Woche 3	753	718 (95,4)	754	719 (95,4)
Woche 4	746	709 (95,0)	747	716 (95,9)
Woche 5	741	698 (94,2)	742	700 (94,3)
Woche 6	735	674 (91,7)	741	692 (93,4)
Woche 7	731	674 (92,2)	735	681 (92,7)
Woche 8	728	671 (92,2)	727	671 (92,3)
Woche 9	726	665 (91,6)	723	668 (92,4)
Woche 10	722	659 (91,3)	720	663 (92,1)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 11	718	646 (90,0)	719	658 (91,5)
Woche 12	716	619 (86,5)	717	641 (89,4)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten des HFDD zu VMS und nächtliche Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen / Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen				
Baseline	313	309 (98,7)	315	314 (99,7)
Woche 1	313	310 (99,0)	315	312 (99,0)
Woche 2	313	304 (97,1)	315	304 (96,5)
Woche 3	313	296 (94,6)	315	300 (95,2)
Woche 4	313	291 (93,0)	315	295 (93,7)
Woche 5	313	285 (91,1)	315	289 (91,7)
Woche 6	313	273 (87,2)	315	290 (92,1)
Woche 7	313	276 (88,2)	315	280 (88,9)
Woche 8	313	272 (86,9)	315	275 (87,3)
Woche 9	313	269 (85,9)	315	277 (87,9)
Woche 10	313	266 (85,0)	315	274 (87,0)
Woche 11	313	260 (83,1)	315	274 (87,0)
Woche 12	313	252 (80,5)	315	269 (85,4)
Woche 23	313	230 (73,5)	315	234 (74,3)
Woche 24	313	233 (74,4)	315	241 (76,5)
Woche 35	313	224 (71,6)	315	222 (70,5)
Woche 36	313	228 (72,8)	315	233 (74,0)
Woche 49	313	210 (67,1)	315	213 (67,6)
Woche 50[a]	313	200 (63,9)	315	213 (67,6)

a: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 23–24, 35–36 sowie 49–50.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten des HFDD zu VMS und nächtliche Schlafstörungen unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen / Tage mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen				
Baseline	313	309 (98,7)	315	314 (99,7)
Woche 1	312	310 (99,4)	314	312 (99,4)
Woche 2	311	304 (97,7)	314	304 (96,8)
Woche 3	311	296 (95,2)	314	300 (95,5)
Woche 4	308	291 (94,5)	311	295 (94,9)
Woche 5	305	285 (93,4)	308	289 (93,8)
Woche 6	303	273 (90,1)	307	290 (94,5)
Woche 7	301	276 (91,7)	304	280 (92,1)
Woche 8	300	272 (90,7)	301	275 (91,4)
Woche 9	299	269 (90,0)	301	277 (92,0)
Woche 10	297	266 (89,6)	300	274 (91,3)
Woche 11	295	260 (88,1)	299	274 (91,6)
Woche 12	295	252 (85,4)	298	269 (90,3)
Woche 23	284	230 (81,0)	284	234 (82,4)
Woche 24	284	233 (82,0)	281	241 (85,8)
Woche 35	278	224 (80,6)	278	222 (79,9)
Woche 36	278	228 (82,0)	276	233 (84,4)
Woche 49	273	210 (76,9)	267	213 (79,8)
Woche 50[a]	273	200 (73,3)	266	213 (80,1)

a: Nach Woche 12 wurde das HFDD nur noch in drei Zeiträumen von jeweils zwei Wochen erhoben, und zwar in den Wochen 23–24, 35–36 sowie 49–50.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-53: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS und nächtliche Schlafstörungen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen										
Meta-Analyse[b]	757	3,83 (2,84)	751	-1,78 [-1,89; -1,68]	756	3,85 (3,36)	747	-1,05 [-1,16; -0,95]	-0,73 (0,07) [-0,87; -0,59] Hedges'g **-0,49 [-0,60; -0,39]**	**<0,0001**
SWITCH-1	52	3,80 (2,20)	52	-1,39 [-1,60; -1,17]	47	3,86 (2,06)	47	-0,87 [-1,10; -0,64]	-0,52 (0,16) [-0,83; -0,21] Hedges' g **-0,66 [-1,07; -0,26]**	**0,0012**
OASIS-1	197	4,58 (2,78)	195	-2,27 [-2,54; -2,00]	196	4,70 (4,37)	192	-1,19 [-1,47; -0,92]	-1,07 (0,20) [-1,46; -0,69] Hedges' g **-0,56 [-0,76; -0,35]**	**<0,0001**
OASIS-2	199	4,78 (3,33)	198	-2,44 [-2,64; -2,24]	199	4,90 (3,61)	196	-1,57 [-1,77; -1,37]	-0,87 (0,15) [-1,16; -0,59] Hedges' g **-0,60 [-0,81; -0,40**]	**<0,0001**
OASIS-3	309	2,74 (2,17)	306	-1,27 [-1,36; -1,18]	314	2,65 (1,95)	312	-0,83 [-0,92; -0,74]	-0,44 (0,07) [-0,57; -0,31] Hedges' g **-0,54 [-0,70; -0,38]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen										

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Meta-Analyse[c]	746	0,52 (0,38)	740	-0,36 [-0,37; -0,34]	754	0,51 (0,38)	745	-0,24 [-0,26; -0,23]	-0,12 (0,01) [-0,14; -0,10] Hedges' g **-0,55 [-0,65; -0,44]**	**<0,0001**
OASIS-1	197	0,64 (0,34)	195	-0,43 [-0,46; -0,40]	196	0,58 (0,37)	192	-0,29 [-0,32; -0,26]	-0,14 (0,02) [-0,19; -0,10] Hedges' g **-0,66 [-0,86; -0,45]**	**<0,0001**
OASIS-2	199	0,62 (0,37)	198	-0,41 [-0,44; -0,37]	199	0,59 (0,38)	196	-0,26 [-0,29; -0,23]	-0,14 (0,02) [-0,19; -0,10] Hedges' g **-0,64 [-0,84; -0,44]**	**<0,0001**
OASIS-3	309	0,39 (0,36)	306	-0,28 [-0,30; -0,26]	314	0,42 (0,37)	312	-0,20 [-0,22; -0,18]	-0,09 (0,01) [-0,12; -0,06] Hedges' g **-0,50 [-0,66; -0,34]**	**<0,0001**
NIRVANA	50	0,53 (0,37)	50	-0,40 [-0,45; -0,35]	52	0,53 (0,39)	52	-0,30 [-0,35; -0,25]	-0,10 (0,03) [-0,17; -0,03] Hedges' g -0,56 [-0,95; -0,16]	**0,0048**

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
b: Das Ergebnis der Meta-Analyse wurde trotz statistisch signifikanter Heterogenität dargestellt, wurde jedoch nicht zur Bewertung und Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.
c: Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die metaanalytische Zusammenfassung ausgeschlossen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführte Meta-Analyse der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen weist eine heterogene Datenlage auf (p-Wert des Interaktionstests=0,0020). Alle Studien zeigen jeweils einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant auf (Hedges' g [95 %-KI] der SWITCH-1: -0,66 [-1,07; -0,26], der OASIS-1: -0,56 [-0,76; -0,35], der OASIS-2: -0,60 [-0,81; -0,40] und der OASIS-3: -0,54 [-0,70; -0,38]).** Die Meta-Analyse in Bezug auf die Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen zeigt bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstest=0,0768) einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,55 [-0,65; -0,44]).**

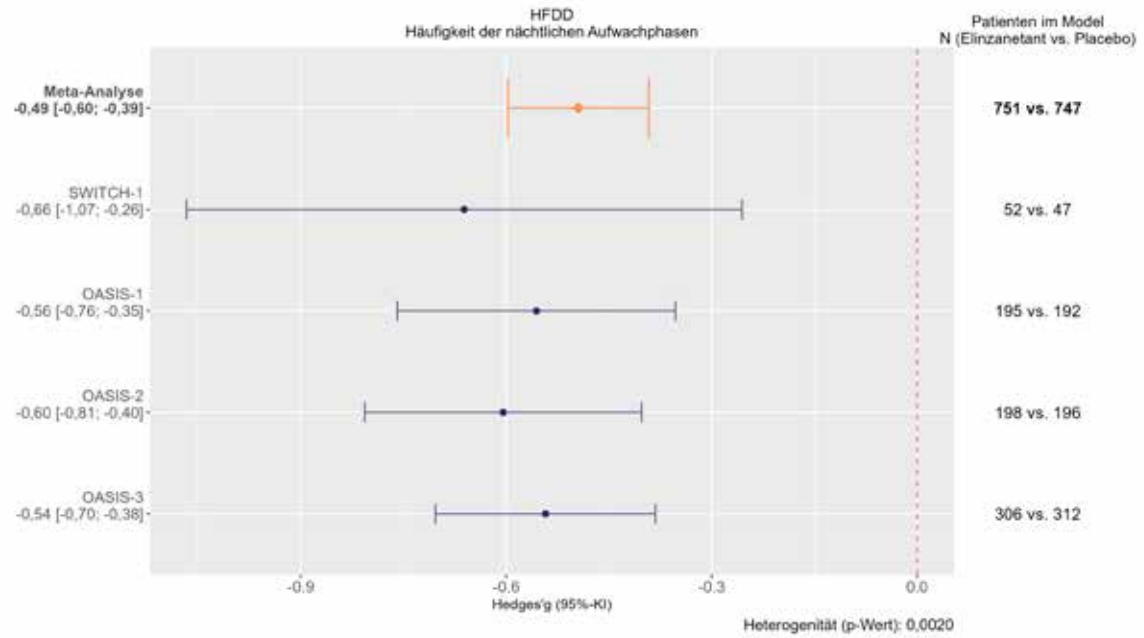

Abbildung 60: Forest-Plot der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

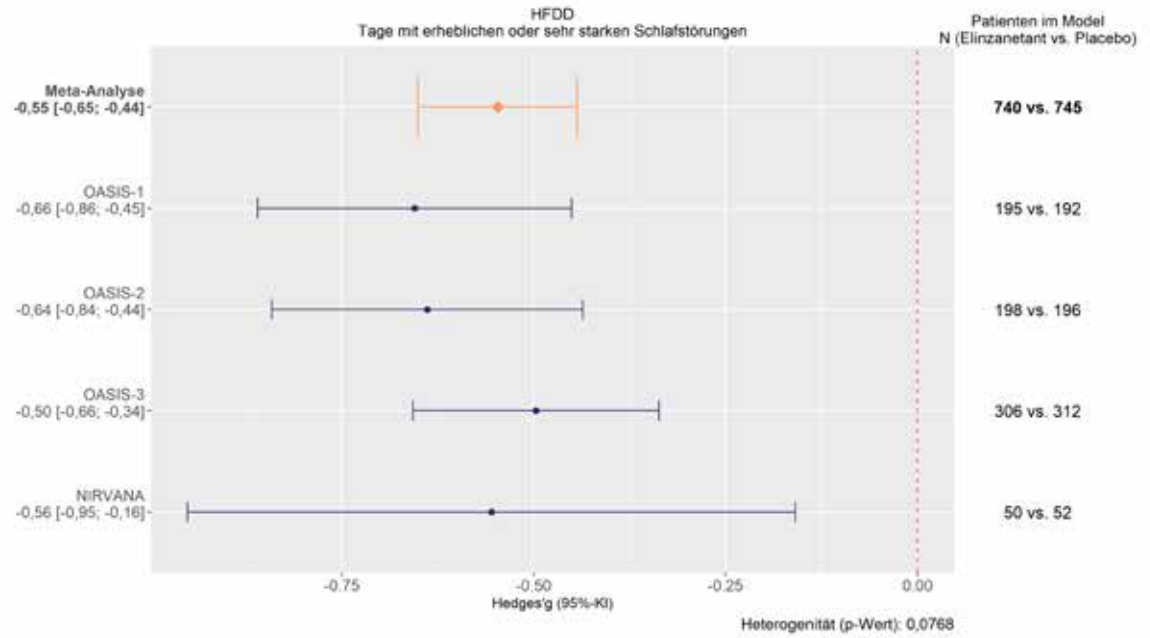

Abbildung 61: Forest-Plot der mittleren Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Darüber hinaus werden im Folgenden Verlaufskurven der einzelnen Studien für die mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen (aufgrund der heterogenen Datenlage werden die Studien nicht zusammengefasst) und die Verlaufskurve der Meta-Analyse für die mittleren Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen gezeigt. Diese zeigen jeweils eine kontinuierliche Abnahme der mittleren Häufigkeit nächtlicher Aufwachphasen bzw. eine Abnahme der mittleren Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. Erste Unterschiede waren jeweils bereits ab Woche 1 zu beobachten und zeigten dann jeweils einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12. Anschließend blieb die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert erhalten (siehe auch die Verlaufskurven der einzelnen Studien in Anhang 4-G).

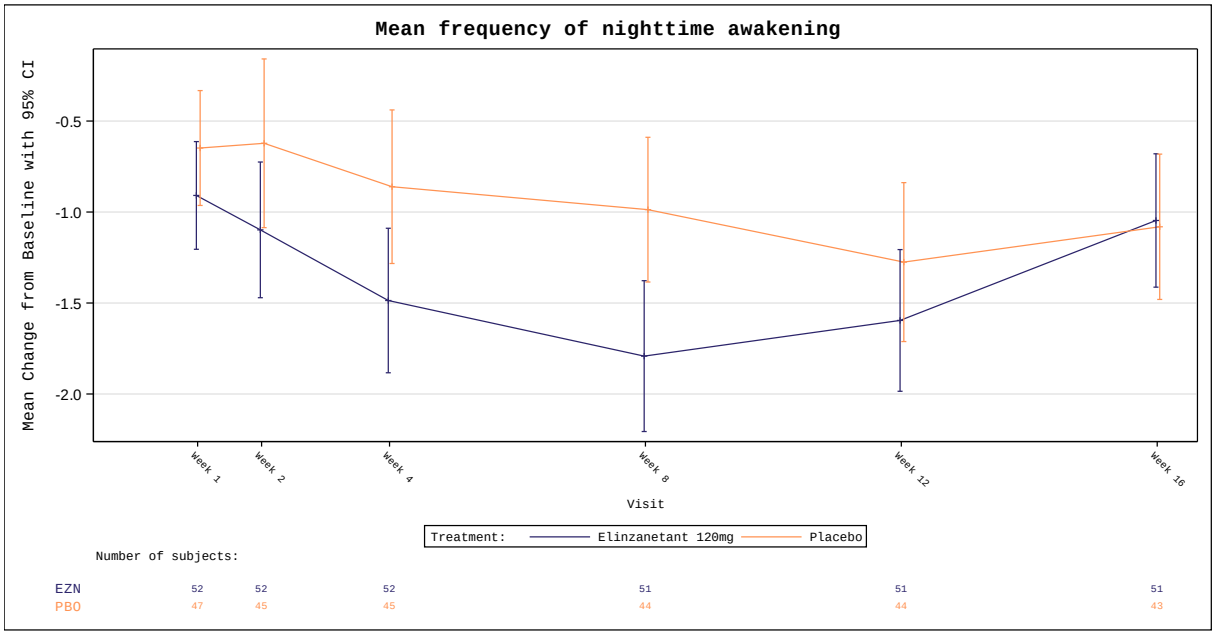

Abbildung 62: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis zu Woche 16 (SWITCH-1)

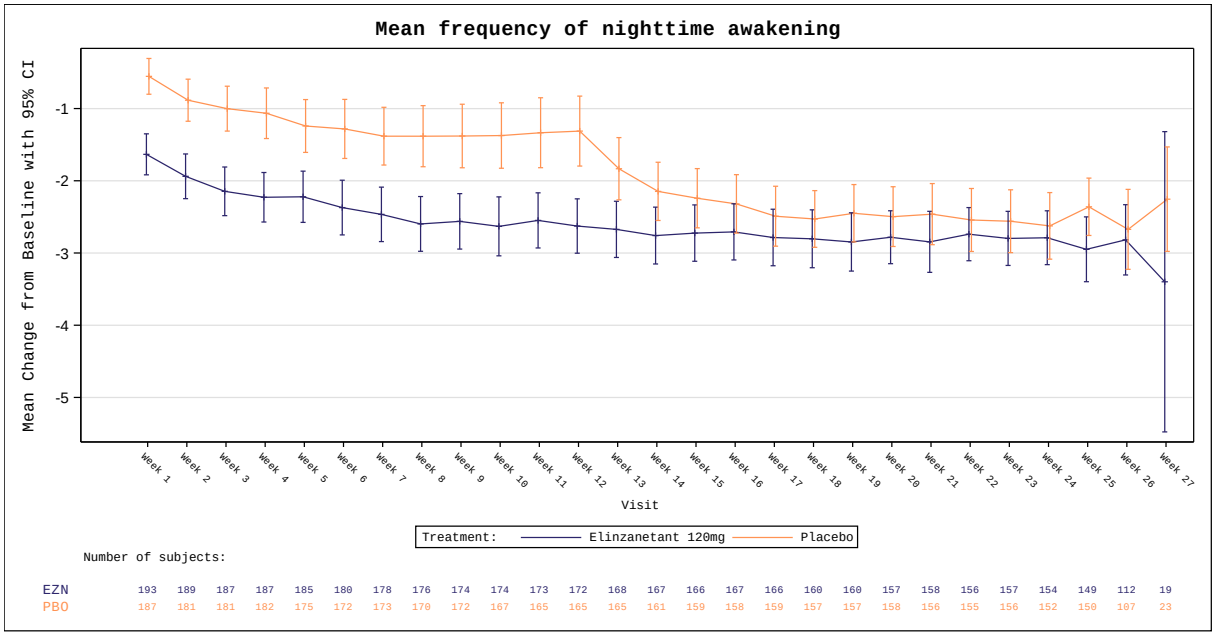

Abbildung 63: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis zu Woche 27 (OASIS-1)

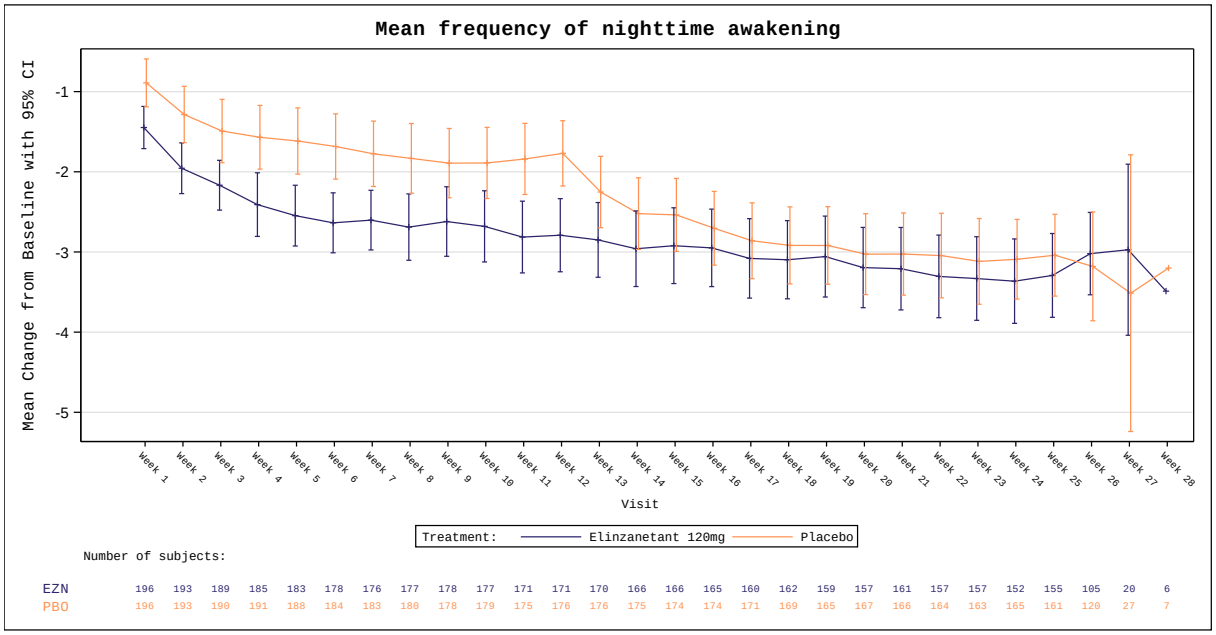

Abbildung 64: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis zu Woche 28 (OASIS-2)

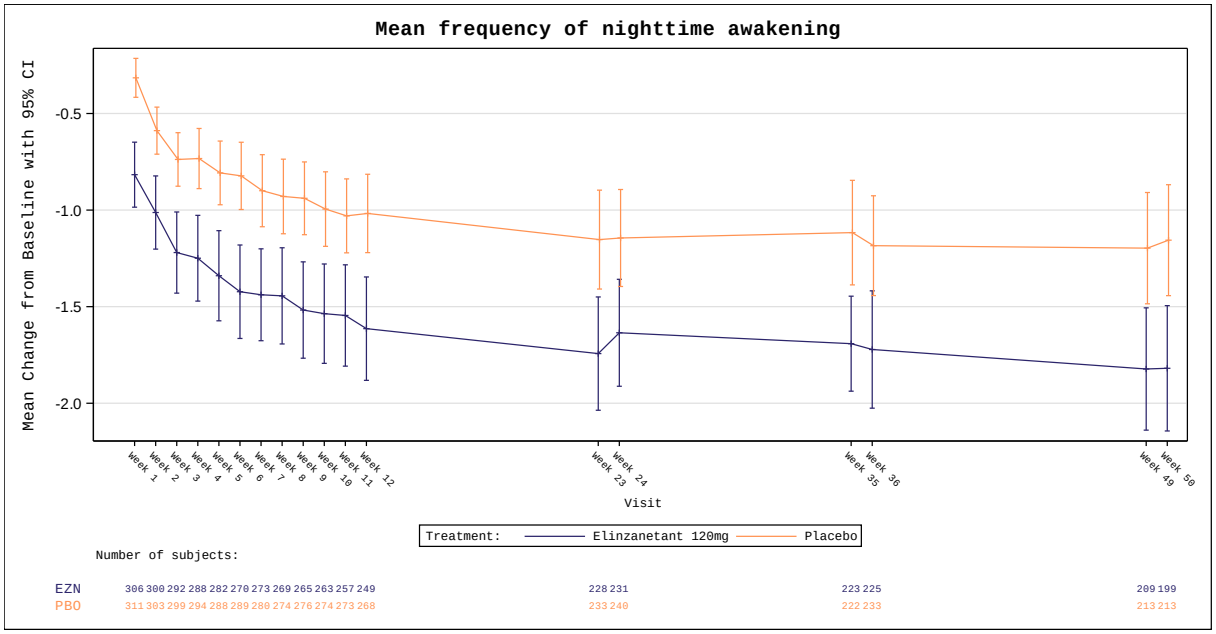

Abbildung 65: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bis zu Woche 50 (OASIS-3)

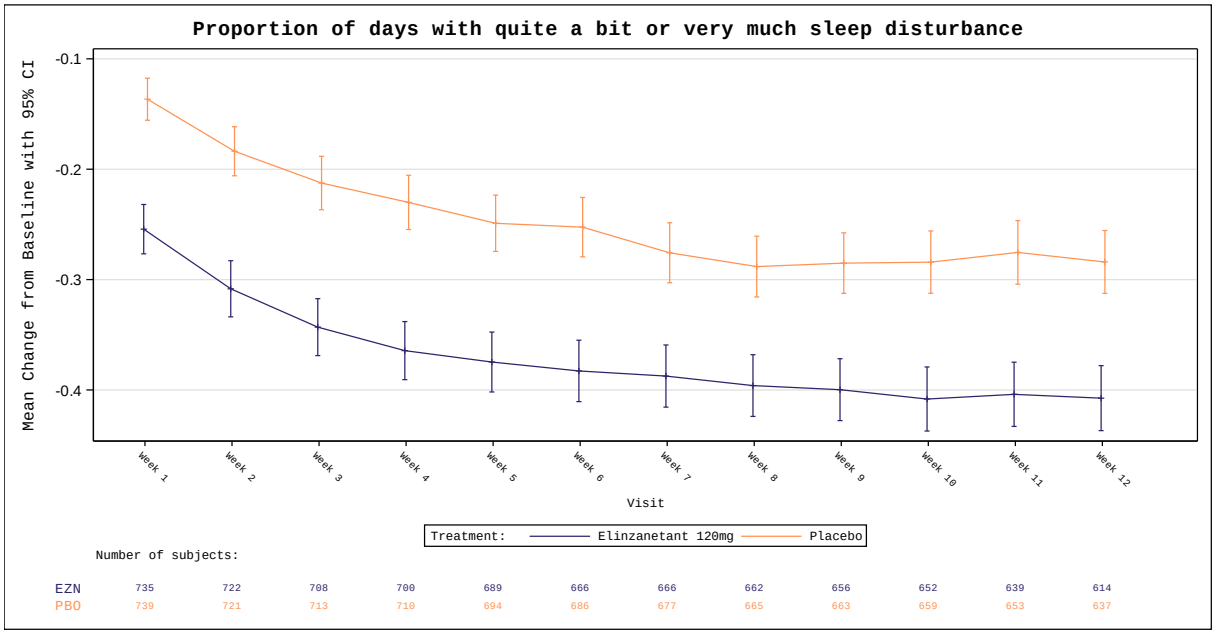

Abbildung 66: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)

Tabelle 4-54: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS und nächtliche Schlafstörungen) bis zu Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie OASIS-3	**Elinzanetant**				**Placebo**				**Elinzanetant vs. Kontrolle**	
	N	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen										
	309	2,74 (2,17)	306	-1,39 [-1,46; -1,31]	314	2,65 (1,95)	312	-0,92 [-1,00; -0,85]	-0,46 (0,05) [-0,57; -0,36] Hedges' g **-0,69 [-0,85; -0,53]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen										
	309	0,39 (0,36)	306	-0,30 [-0,31; -0,28]	314	0,42 (0,37)	312	-0,21 [-0,23; -0,20]	-0,08 (0,01) [-0,11; -0,06] Hedges' g **-0,64 [-0,80; -0,48]**	**<0,0001**

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

Auch bei Betrachtung der Studie OASIS-3 zu Woche 50 hinsichtlich der Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bzw. der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen zeigen sich jeweils **statistisch signifikante, und klinisch relevanten Behandlungsunterschiede zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI] der OASIS-3 zu Woche 50: -0,69 [-0,85; -0,53] bzw. -0,64 [-0,80; -0,48].**

Auch die folgenden Verlaufskurven über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie OASIS-3 zeigen jeweils eine kontinuierlich zunehmende mittlere Abnahme der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen bzw. der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen im Elinzanetant-Arm im Vergleich zum Kontrollarm. Es ist deutlich erkennbar, dass die stärkste mittlere Veränderung der Schlafstörungen innerhalb der ersten 12 Wochen erzielt wird. Die Ergebnisse zu Woche 50 bestätigen die Ergebnisse zu Woche 12 und zeigen einen anhaltenden Behandlungseffekt.

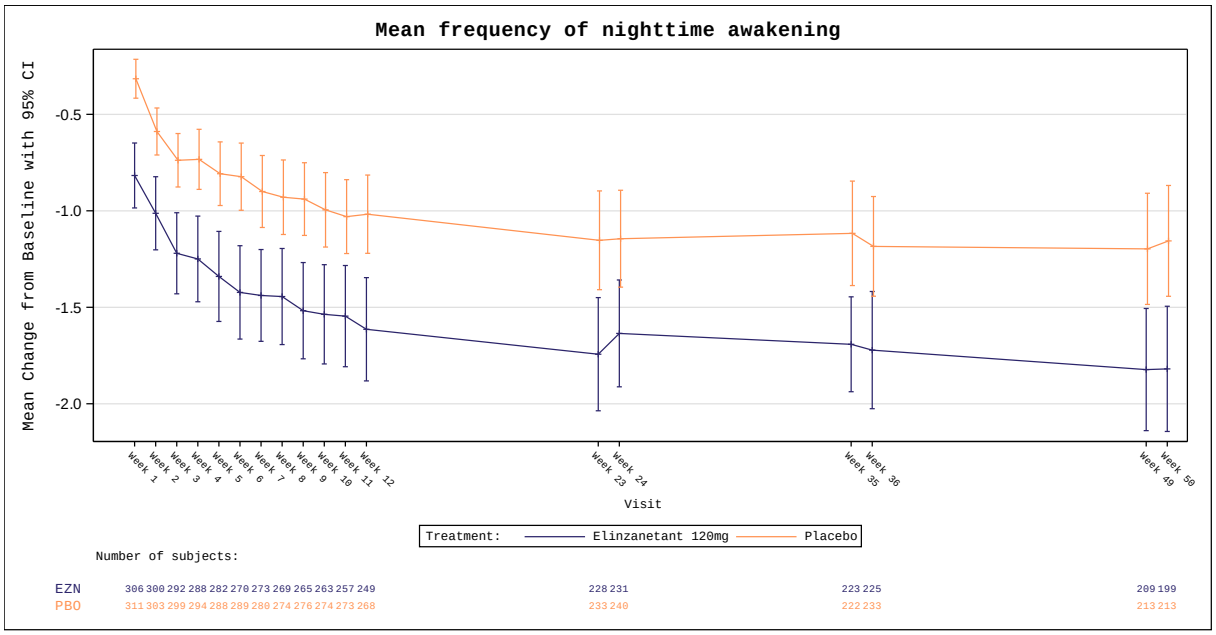

Abbildung 67: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen VMS bis zu Woche 50 (OASIS-3)

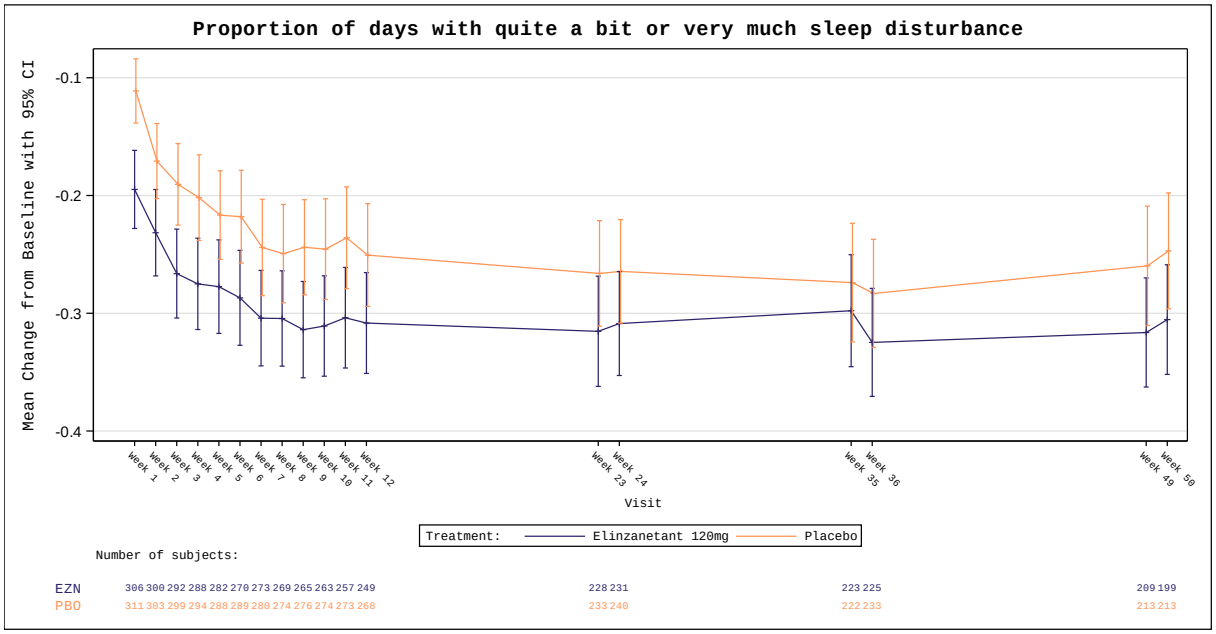

Abbildung 68: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen bis zu Woche 50 (OASIS-3)

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

Der Endpunkt VMS und nächtliche Schlafstörungen gemessen anhand eines elektronischen Tagbuches wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und in NIRVANA erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die metaanalytische Zusammenfassung ausgeschlossen. Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien auf Basis des FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.4 PROMIS SD-SF-8b – RCT

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

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von allgemeinen Schlafstörungen gemessen anhand des Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b (PROMIS SD-SF-8b)

Studie	Operationalisierung
SWITCH-1	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
OASIS-1	Erfassung der allgemeinen Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b: Die allgemeinen Schlafstörungen wurden mit Hilfe des Fragebogens PROMIS SD-SF-8b erhoben. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst elektronisch zu Baseline und bis zu Woche 4 wöchentlich und danach in den Wochen 8, 12, 16, 26 und Woche 30 (Follow-up-Visite) ausgefüllt. Der Fragebogen erhebt unmittelbare Wahrnehmungen von unruhigem Schlaf, Zufriedenheit mit dem Schlaf, erholsamem Schlaf, Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen, Dauer des Schlafs und die Schlafqualität. Der PROMIS SD-SF-8b umfasst acht Items, die die Schlafqualität, die Schlaftiefe, die mit dem Schlaf verbundene Erholung, die Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen sowie die Angemessenheit und Zufriedenheit mit dem Schlaf abfragen und auf einer 5-Punkte Skala, die von „überhaupt nicht“, „nie“, „sehr schlecht“ bis „sehr viel“, „immer“ oder „sehr gut“ reicht, bewerten. Vier der Items werden invers bewertet. Die individuellen Item-Scores einer Patientin werden summiert, um einen Gesamtscore (Rohwert) zu berechnen. Die Rohwerte liegen im Bereich von 8 bis 40, wobei höhere Werte auf eine stärkere Schlafstörung hinweisen. Anschließend werden die Rohwerte in T-Scores umgerechnet, um Vergleiche mit Normwerten der allgemeinen US-Bevölkerung zu ermöglichen. Die entsprechende Umrechnungstabelle ist in dem PROMIS Sleep Disturbance -Scoring Manual enthalten [86]. Die T-Scores werden in der konfirmatorischen Analyse verwendet. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Analysen *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[a]:* · Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores bis Woche 12 Es erfolgt eine Auswertung des PROMIS SD-SF-8b über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Region (Nordamerika vs. Rest der Welt), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert werden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
OASIS-2	Analog zu OASIS-1.
OASIS-3	Analog zu OASIS-1.

	Zusätzlich zu der wöchentlichen Erfassung in den Wochen 1 bis 4 und anschließend den Wochen 8 und 12, wurde der Fragebogen zu den Wochen 18, 24, 36, 52 und Woche 56 (Follow-up-Visite) ausgefüllt. Ergänzend zu den Analysen zu Woche 12 werden noch Analysen zu Woche 52 durchgeführt. · Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis Woche 52
NIRVANA	Analog zu OASIS-1. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und anschließend wöchentlich bis zu Woche 12.
a: Die FAS-Population umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NIRVANA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-56 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt PROMIS SD-SF-8b wurde in den Studien OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA von den Patientinnen selbst erfasst. Die Patientinnen waren jeweils während der randomisierten Behandlungsphase in Bezug auf die Zuteilung verblindet.

Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in allen eingeschlossenen Studien nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore[a]				
Baseline	758	683 (90,1)	760	692 (91,1)
Woche 1	758	731 (96,4)	760	739 (97,2)
Woche 2	758	722 (95,3)	760	717 (94,3)
Woche 3	758	714 (94,2)	760	716 (94,2)
Woche 4	758	706 (93,1)	760	708 (93,2)
Woche 8	758	681 (89,8)	760	678 (89,2)
Woche 12	758	636 (83,9)	760	649 (85,4)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore[a]				
Baseline	758	683 (90,1)	760	692 (91,1)
Woche 1	756	731 (96,7)	755	739 (97,9)
Woche 2	755	722 (95,6)	755	717 (95,0)
Woche 3	753	714 (94,8)	754	716 (95,0)
Woche 4	746	706 (94,6)	747	708 (94,8)
Woche 8	728	681 (93,5)	727	678 (93,3)
Woche 12	716	636 (88,8)	717	649 (90,5)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore				
Baseline	313	270 (86,3)	315	274 (87,0)
Woche 1	313	301 (96,2)	315	306 (97,1)
Woche 2	313	298 (95,2)	315	300 (95,2)
Woche 3	313	295 (94,2)	315	298 (94,6)
Woche 4	313	289 (92,3)	315	297 (94,3)
Woche 8	313	279 (89,1)	315	282 (89,5)
Woche 12	313	265 (84,7)	315	277 (87,9)
Woche 18	313	212 (67,7)	315	217 (68,9)
Woche 24	313	204 (65,2)	315	219 (69,5)
Woche 36	313	210 (67,1)	315	217 (68,9)
Woche 52	313	172 (55,0)	315	186 (59,0)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für den PROMIS SD-SF-8b unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore				
Baseline	313	270 (86,3)	315	274 (87,0)
Woche 1	312	301 (96,5)	314	306 (97,5)
Woche 2	311	298 (95,8)	314	300 (95,5)
Woche 3	311	295 (94,9)	314	298 (94,9)
Woche 4	308	289 (93,8)	311	297 (95,5)
Woche 8	300	279 (93,0)	301	282 (93,7)
Woche 12	295	265 (89,8)	298	277 (93,0)
Woche 18	287	212 (73,9)	289	217 (75,1)
Woche 24	284	204 (71,8)	281	219 (77,9)
Woche 36	278	210 (75,5)	276	217 (78,6)
Woche 52	270	172 (63,7)	264	186 (70,5)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-61: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Ausgangswert MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Ausgangswert MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores										
Meta-Analyse[bc]	683	59,76 (7,06)	674	-9,14 [-9,50; -8,77]	692	59,46 (7,38)	684	-4,37 [-4,73; -4,01]	-4,77 (0,25) [-5,25; -4,28] Hedges'g **-0,98 [-1,09; -0,87]**	**<0,0001**
OASIS-1	184	60,99 (7,73)	181	-10,47 [-11,16; -9,77]	179	60,20 (7,24)	176	-3,98 [-4,69; -3,27]	-6,49 (0,50) [-7,48; -5,50] Hedges' g **-1,36 [-1,59; -1,13]**	**<0,0001**
OASIS-2	188	61,72 (6,18)	185	-9,12 [-9,74; -8,50]	193	60,71 (7,16)	189	-4,40 [-5,01; -3,79]	-4,72 (0,44) [-5,59; -3,85] Hedges' g **-1,10 [-1,32; -0,88]**	**<0,0001**
OASIS-3	270	57,35 (6,66)	268	-7,26 [-7,77; -6,76]	274	57,96 (7,63)	273	-3,34 [-3,83; -2,84]	-3,93 (0,36) [-4,64; -3,22] Hedges' g **-0,93 [-1,11; -0,75]**	**<0,0001**
NIRVANA	50	60,88 (5,44)	49	-11,34 [-12,96; -9,72]	53	59,93 (5,54)	53	-7,42 [-9,00; -5,84]	-3,92 (1,13) [-6,17; -1,67] Hedges' g **-0,67 [-1,07; -0,27]**	**0,0008**

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Ausgangswert MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Ausgangswert MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet. b: Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen. c: Das Ergebnis der Meta-Analyse wurde trotz statistisch signifikanter Heterogenität dargestellt, wurde jedoch nicht zur Bewertung und Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.										

Die durchgeführten Auswertungen der Meta-Analyse der mittleren Veränderung des PROMIS-SD-SF-8b T-Gesamtscore weist eine heterogene Datenlage auf (p-Werte des Interaktionstests=0,0004). Alle Studien zeigen jeweils einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI] der OASIS-1: -1,36 [-1,59; -1,13], der OASIS-2: -1,10 [-1,32; -0,88], der OASIS-3: -0,93 [-1,11; -0,75] und der NIRVANA: -0,67 [-1,07; -0,27].**

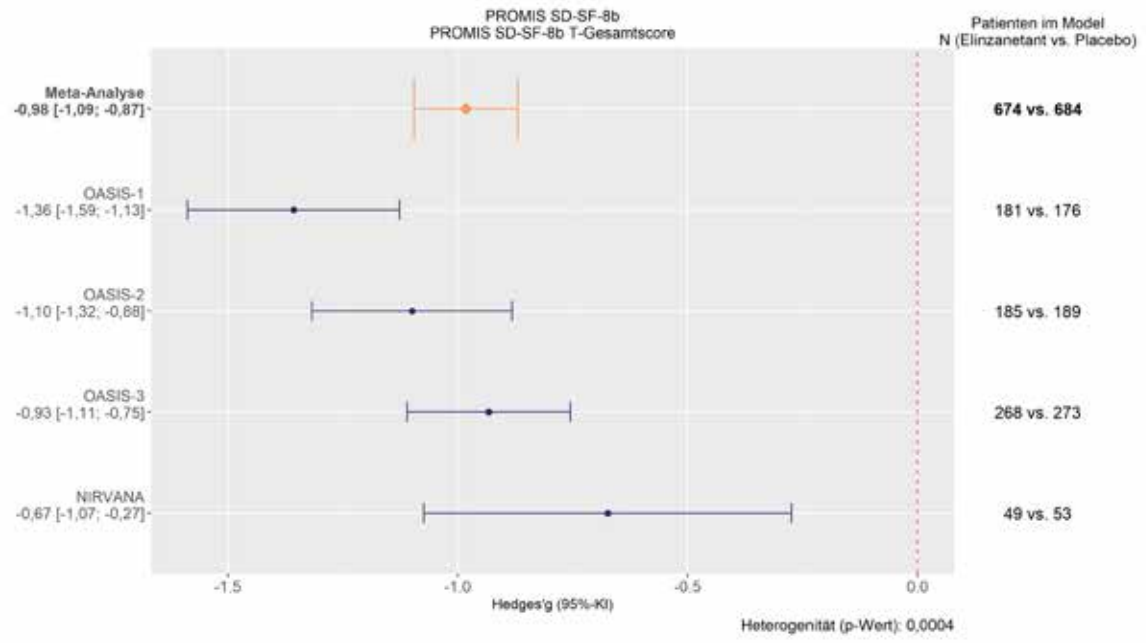

Abbildung 69: Forest-Plot der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
PROMIS SD-SF-8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Darüber hinaus werden im Folgenden Verlaufskurven der einzelnen Studien (aufgrund der heterogenen Datenlage werden die Studien nicht zusammengefasst) gezeigt. Diese zeigen jeweils eine kontinuierlich mittlere Abnahme des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. Erste Unterschiede waren in jeder der Studien jeweils bereits ab Woche 1 zu beobachten und zeigten dann jeweils einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12 (siehe Abbildung 74, Abbildung 71, Abbildung 72 und Abbildung 73). Anschließend blieb die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert erhalten.

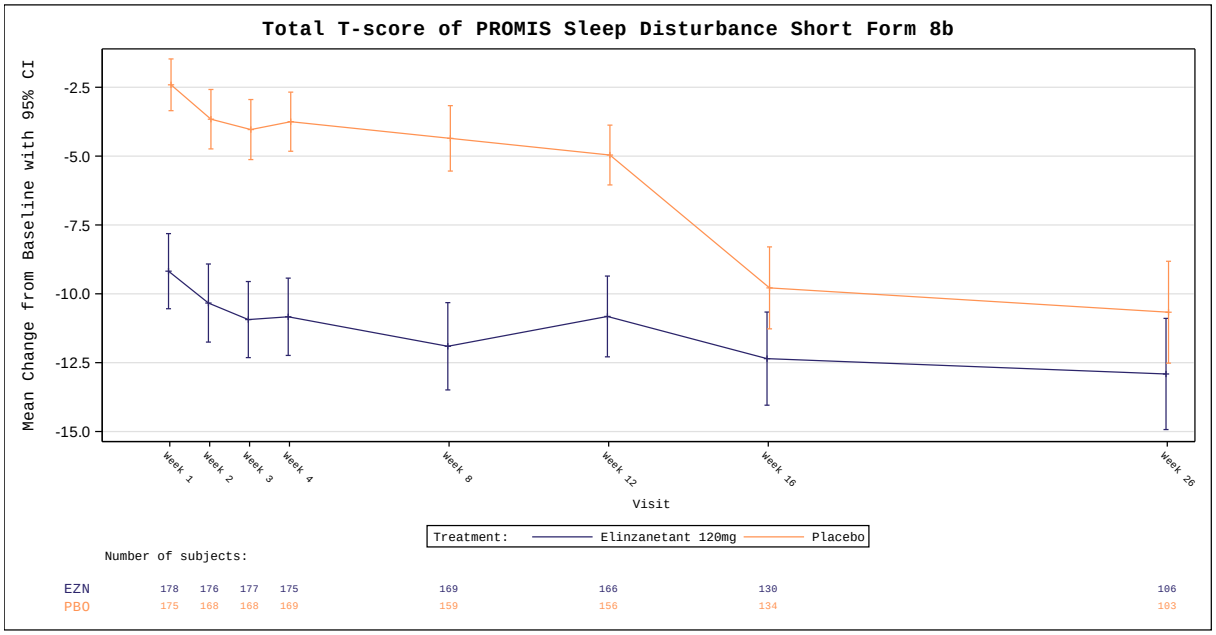

Abbildung 70: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 26 (OASIS-1)

PROMIS SD-SF-8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b

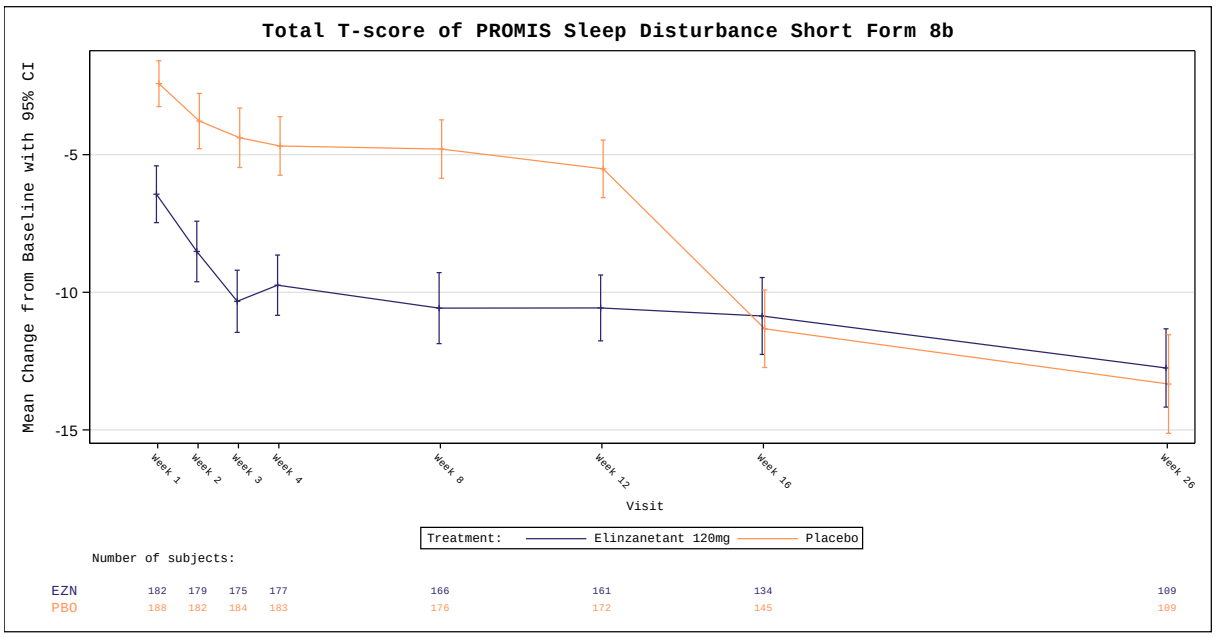

Abbildung 71: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 26 (OASIS-2)

PROMIS SD-SF-8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b

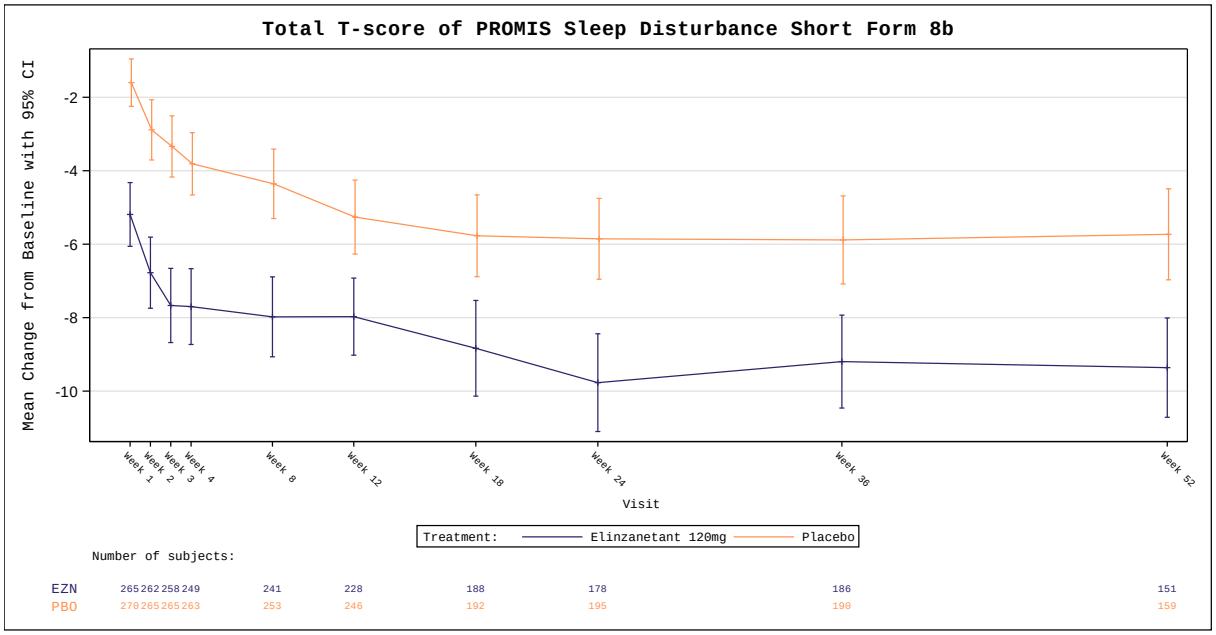

Abbildung 72: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 52 (OASIS-3)

PROMIS SD-SF-8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b

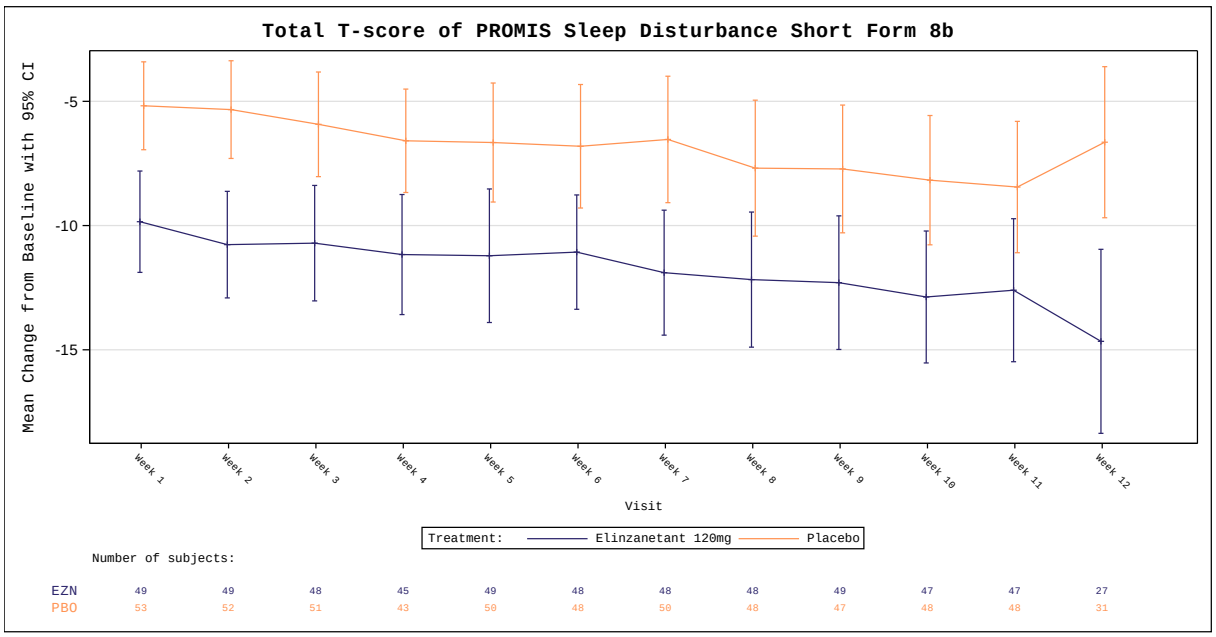

Abbildung 73: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 12 (NIRVANA)

PROMIS SD-SF-8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b

Tabelle 4-62: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Allgemeine Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b bis zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie OASIS-3	**Elinzanetant**				**Placebo**				**Elinzanetant vs. Kontrolle**	
	N	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore										
	270	57,35 (6,66)	268	-7,85 [-8,28; -7,41]	274	57,96 (7,63)	273	-4,03 [-4,46; -3,61]	-3,81 (0,31) [-4,42; -3,20] Hedges' g **-1,05 [-1,23; -0,87]**	**<0,0001**

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

Auch bei Betrachtung der Studie OASIS-3 zu Woche 52 hinsichtlich der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores zeigt sich ein **statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI] der OASIS-3 zu Woche 52: -1,05 [-1,23; -0,87]).**

Auch die folgenden Verlaufskurven über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie OASIS-3 zeigen jeweils eine kontinuierlich zunehmende mittlere Abnahme des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm. Es ist deutlich erkennbar, dass die stärkste mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores schon ab Woche 1 und innerhalb der ersten 12 Wochen erzielt wird. Die Ergebnisse zu Woche 50 bestätigen die Ergebnisse zu Woche 12 und zeigen einen anhaltenden Behandlungseffekt.

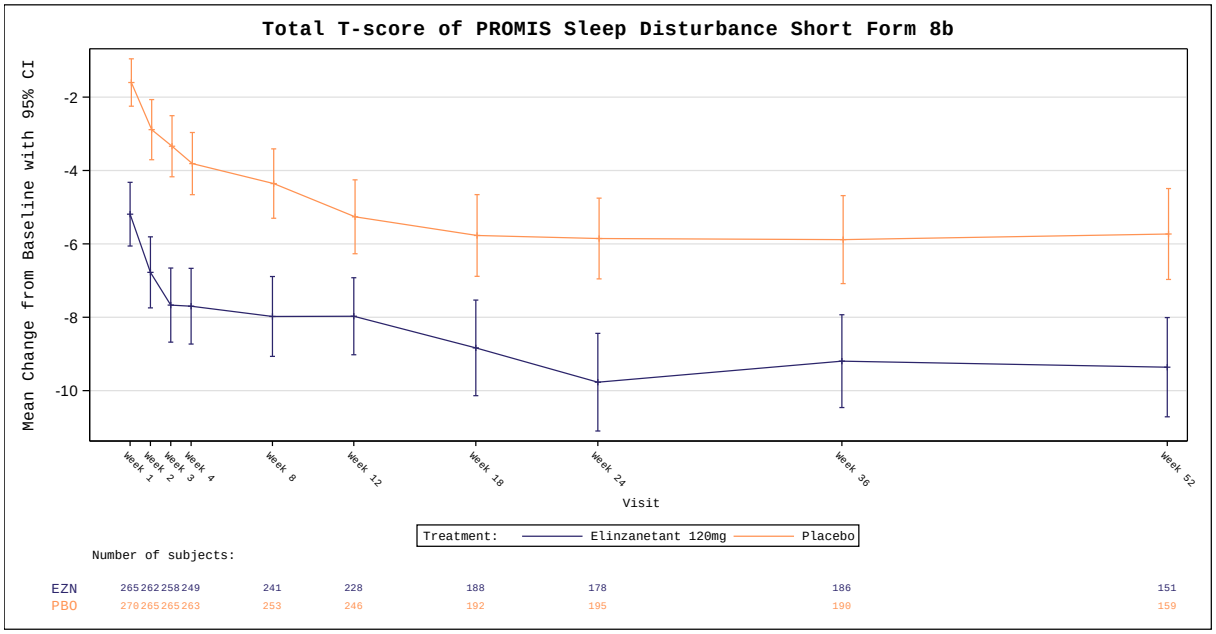

Abbildung 74: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscore bis zu Woche 52 (OASIS-3)
PROMIS SD-SF-8b: Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b

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

Der Endpunkt PROMIS SD-SF-8b wurde in den Studien OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA erhoben. Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der

OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien auf Basis des FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.5 ISI – RCT

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

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung der Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des Insomnia Severity Index (ISI)

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

Studie	Operationalisierung
	- 8–14 Punkte = Subklinische Insomnie - 15–21 Punkte = Klinische Insomnie (mittlere Ausprägung) - 22–28 Punkte = Klinische Insomnie (schwere Ausprägung) Fehlende Werte werden nicht imputiert. <u>Analysen:</u> *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[a]:* · Mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores bis Woche 12 Es erfolgte eine Auswertung des ISI über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Region (Nordamerika vs. Rest der Welt), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
OASIS-1	Analog zu SWITCH-1 Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst zu Baseline, zu Woche 4, 8, 12, 16, 26 und zu Woche 30 (Follow-up-Visite) ausgefüllt.
OASIS-2	Analog zu SWITCH-1 Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst zu Baseline, zu Woche 4, 8, 12, 16, 26 und zu Woche 30 ausgefüllt.
OASIS-3	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
NIRVANA	Analog zu SWITCH-1 Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst zu Baseline, zu Woche 4, und zu Woche 12 ausgefüllt.
a: Die FAS-Population umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SWITCH-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NIRVANA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-64 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt ISI wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, und NIRVANA unter anderem anhand des validierten Fragebogens ISI von den Patientinnen selbst erhoben.

Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in allen eingeschlossenen Studien nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten für den ISI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
ISI-Gesamtscore[a]				
Baseline	497	463 (93,2)	492	458 (93,1)
Woche 4	497	471 (94,8)	492	460 (93,5)
Woche 8	497	411 (82,7)	492	396 (80,5)
Woche 12	497	437 (87,9)	492	430 (87,4)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten für den ISI unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
ISI-Gesamtscore[a]				
Baseline	497	463 (93,2)	492	458 (93,1)
Woche 4	490	471 (96,1)	481	460 (95,6)
Woche 8	480	411 (85,6)	470	396 (84,3)
Woche 12	472	437 (92,6)	463	430 (92,9)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-67: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
ISI-Gesamtscore										
Meta-Analyse[b]	463	16,12 (5,69)	441 (95,2)	-7,09 [-7,51; -6,66]	458	15,67 (5,74)	441 (96,3)	-4,08 [-4,51; -3,65]	-3,01 (0,27) [-3,55; -2,47] Hedges' g **-0,66 [-0,79; -0,52]**	**<0,0001**
SWITCH-1	51	12,63 (5,66)	51 (100,0)	-5,91 [-6,82; -4,99]	44	12,43 (5,09)	44 (100,0)	-1,75 [-2,76; -0,73]	-4,16 (0,69) [-5,52; -2,80] Hedges' g **-1,24 [-1,68; -0,79]**	**<0,0001**
OASIS-1	183	16,16 (6,12)	174 (95,1)	-7,00 [-7,61; -6,40]	176	15,44 (5,72)	169 (96,0)	-3,84 [-4,45; -3,22]	-3,17 (0,44) [-4,03; -2,31] Hedges' g **-0,78 [-1,00; -0,56]**	**<0,0001**
OASIS-2	188	16,76 (5,05)	177 (94,1)	-7,24 [-7,85; -6,62]	193	16,43 (5,96)	185 (95,9)	-4,42 [-5,02; -3,82]	-2,82 (0,44) [-3,68; -1,96] Hedges' g **-0,68 [-0,89; -0,46]**	**<0,0001**
NIRVANA	50	17,24 (4,79)	48 (96,0)	-8,45 [-9,77; -7,13]	52	16,08 (4,28)	50 (96,2)	-6,18 [-7,48; -4,88]	-2,27 (0,90) [-4,06; -0,48] Hedges' g -0,49 [-0,89; -0,09]	**0,0132**

a: Der p-Wert bezieht sich auf die LS-Mittelwertdifferenz und wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells berechnet.
b: Patientinnen in der Studie Nirvana, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchgeführte Meta-Analyse zur Auswertung der mittleren Veränderung des ISI-Gesamtscore zeigt bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionswert=0,2287) einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges´g [95%-KI]: -0,66 [-0,79; -0,52]).**

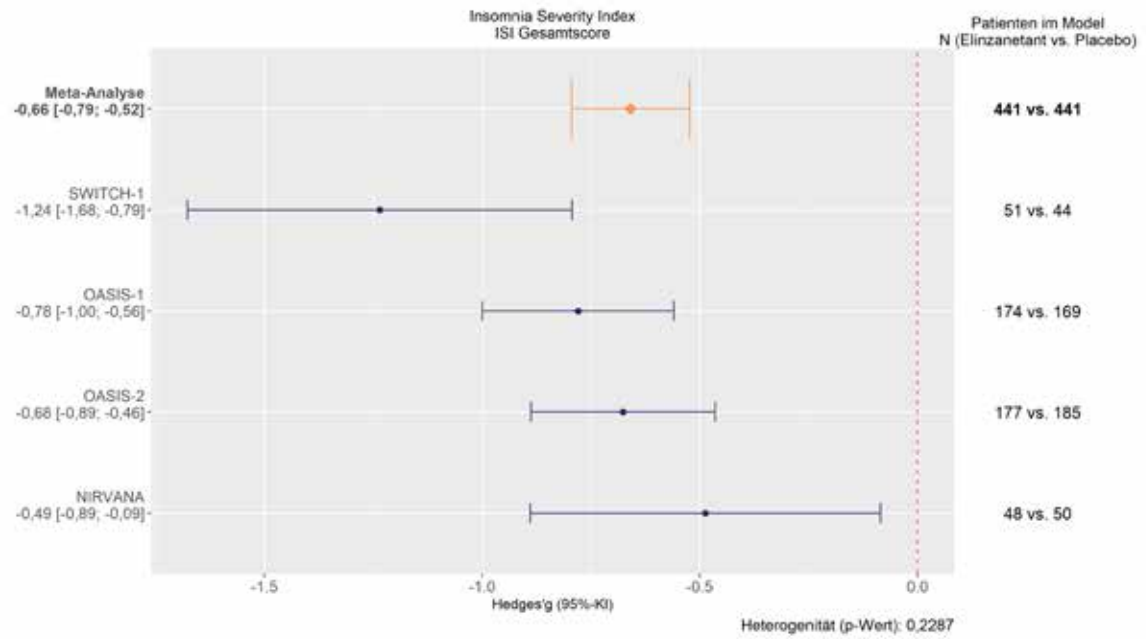

Abbildung 75: Forest-Plot der mittleren Veränderung des ISI-Gesamtscore bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
ISI: Insomnia Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Darüber hinaus wird im Folgenden eine Verlaufskurve gezeigt. Diese zeigt eine kontinuierlich zunehmende mittlere Abnahme des ISI-Gesamtscore unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. Ein erster Unterschied war bereits ab Woche 1 zu beobachten und zeigte einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12 (Abbildung 76). Anschließend blieb die Wirkung im Behandlungsarm über den gesamten Behandlungszeitraum unverändert (siehe auch die Verlaufskurven der einzelnen Studien in Anhang 4-G).

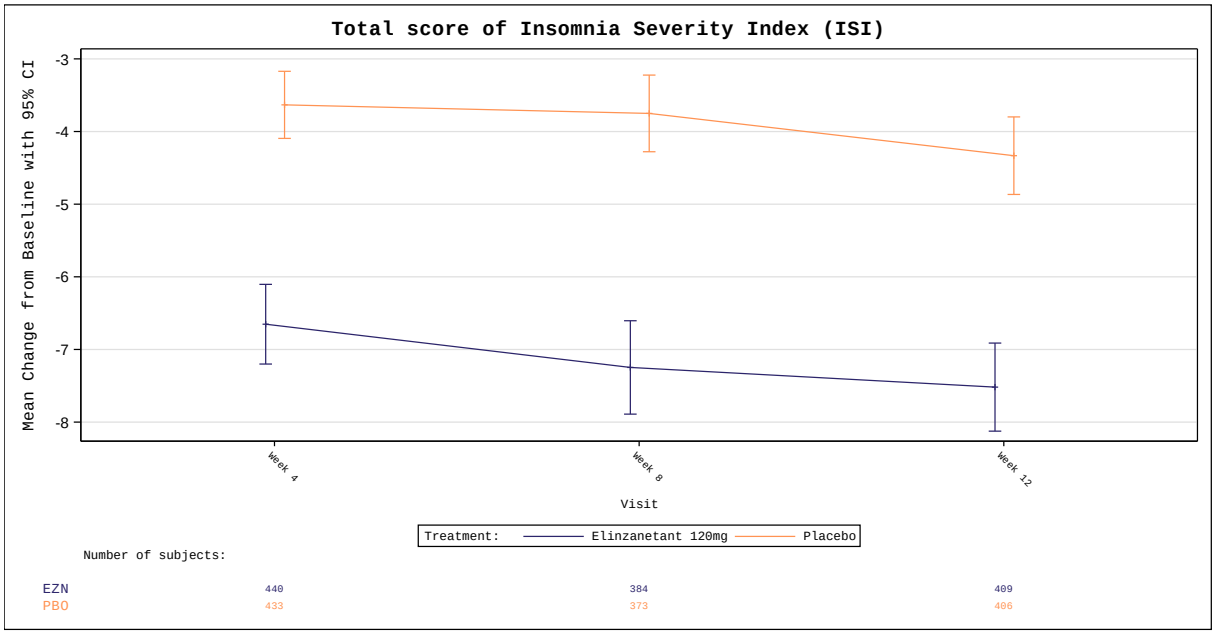

Abbildung 76: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des ISI-Gesamtscore bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
ISI: Insomnia Severity Index

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

Der Endpunkt ISI wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2 und NIRVANA erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen. Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien auf Basis des FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.6 PSQI – RCT

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

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung der Schlafqualität gemessen anhand des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Studie	Operationalisierung
SWITCH-1	Erfassung der Schlafqualität gemessen anhand des PSQI: Beim PSQI handelt es sich um einen Fragebogen, bei dem die Patientinnen ihre Schlafqualität und ihre Schlafunterbrechungen über einen Zeitraum von einem Monat selbst einschätzten und somit die längerfristigen Schlafeffekte dokumentierten. Die Dokumentation erfolgte zu Baseline, sowie zu den Woche 4, 8, 12 und 16. Der Fragebogen umfasst 19 individuelle Items, die zu sieben Komponenten-Scores zum Schlafmuster zusammengefasst werden: Subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit. Jeder dieser Scores reicht auf einer 4-Punkte Skala von 0 (keine Schwierigkeiten) bis 3 (erhebliche Schwierigkeiten). Die Summe aus diesen sieben Komponenten-Scores ergibt den PSQI-Gesamtscore, der im Bereich zwischen 0 und 21 liegt. Ein höherer Wert suggeriert eine schlechtere Schlafqualität. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[a]:* · Mittlere Veränderung des PSQI-Gesamtscores · Mittlere Veränderung der subjektiven Schlafqualität · Mittlere Veränderung der Schlafstörungen · Mittlere Veränderung der Schlafdauer · Mittlere Veränderung der Schlafeffizienz · Mittlere Veränderung der Einschlaflatenz · Mittlere Veränderung des Schlafmittelkonsums · Mittlere Veränderung der Tagesmüdigkeit Es erfolgt eine Auswertung über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Region (Nordamerika vs. Rest der Welt), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
OASIS-1	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
OASIS-2	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
OASIS-3	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.

Studie	Operationalisierung
NIRVANA	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
a: Die FAS-Population umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Schlafqualität gemessen anhand des PSQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SWITCH-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-69 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt PSQI wurde in der Studie SWITCH-1 unter anderem anhand des validierten Fragebogens PSQI von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet und die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies traf auf alle randomisierten Patientinnen zu, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gibt keine sonstigen verzerrenden Aspekte, weshalb eine Verzerrung des Endpunkts ausgeschlossen werden kann.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für den PSQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PSQI-Gesamtscore und dessen Subscores				
Baseline	52	51 (98,1)	47	45 (95,7)
Woche 4	52	51 (98,1)	47	43 (91,5)
Woche 8	52	52 (100,0)	47	44 (93,6)
Woche 12	52	50 (96,2)	47	43 (91,5)
Woche 16	52	50 (96,2)	47	43 (91,5)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für den PSQI unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PSQI-Gesamtscore und dessen Subscores				
Baseline	52	51 (98,1)	47	45 (95,7)
Woche 4	52	51 (98,1)	45	43 (95,6)
Woche 8	52	52 (100,0)	44	44 (100,0)
Woche 12	51	50 (98,0)	44	43 (97,7)
Woche 16	51	50 (98,0)	43	43 (100,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-72: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Schlafqualität gemessen anhand des PSQI bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1)

Studie SWITCH-1	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung des PSQI-Gesamtscores										
	51	10,80 (3,00)	51	-3,10 [-3,69; -2,51]	45	10,80 (2,39)	45	-1,01 [-1,65; -0,37]	-2,09 (0,44) [-2,96; -1,22] Hedges' g **-0,97 [-1,39; -0,54]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der subjektiven Schlafqualität										
	51	2,00 (0,69)	51	-0,89 [-1,04; -0,73]	45	1,93 (0,75)	45	-0,35 [-0,51; -0,18]	-0,54 (0,12) [-0,77; -0,31] Hedges' g **-0,95 [-1,37; -0,53]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der Schlafstörungen										
	51	1,67 (0,52)	51	-0,43 [-0,53; -0,32]	45	1,82 (0,44)	45	-0,09 [-0,20; 0,03]	-0,34 (0,08) [-0,49; -0,18] Hedges' g **-0,87 [-1,29; -0,45]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der Schlafdauer										
	51	1,35 (1,00)	51	-0,51 [-0,68; -0,33]	45	1,33 (0,93)	45	-0,11 [-0,29; 0,08]	-0,40 (0,13) [-0,65; -0,15] Hedges' g **-0,63 [-1,04; -0,22]**	**0,0024**

Studie SWITCH-1	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**n**	**LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung der Schlafeffizienz										
	51	2,69 (0,79)	51	-0,12 [-0,28; 0,05]	45	2,84 (0,60)	45	-0,17 [-0,35; 0,01]	0,06 (0,13) [-0,19; 0,30] Hedges' g 0,09 [-0,31; 0,49]	0,6624
Mittlere Veränderung der Einschlaflatenz										
	51	1,59 (0,98)	51	-0,65 [-0,81; -0,50]	45	1,73 (0,99)	45	-0,18 [-0,34; -0,01]	-0,48 (0,11) [-0,71; -0,25] Hedges' g **-0,84 [-1,26; -0,43]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung des Schlafmittelkonsums										
	51	0,47 (0,92)	51	-0,11 [-0,24; 0,01]	45	0,13 (0,55)	45	0,04 [-0,09; 0,17]	-0,16 (0,09) [-0,34; 0,03] Hedges' g -0,35 [-0,75; 0,05]	0,0913
Mittlere Veränderung der Tagesmüdigkeit										
	51	1,04 (0,87)	51	-0,40 [-0,53; -0,26]	45	1,00 (0,67)	45	-0,16 [-0,31; -0,02]	-0,23 (0,10) [-0,43; -0,04] Hedges' g -0,48 [-0,88; -0,07]	**0,0211**

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

Bei Betrachtung der mittleren Veränderung des PSQI-Gesamtscores von Baseline bis zu Woche 12 zeigt sich ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,97 [-1,39; -0,54]).**

Bei Betrachtung der einzelnen PSQI-Items, zeigt sich bei der mittleren Veränderung der subjektiven Schlafqualität von Baseline bis zu Woche 12 ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,95 [-1,37; -0,53]).**

Bei Betrachtung der einzelnen PSQI-Items, zeigte sich bei der mittleren Veränderung der Schlafstörungen von Baseline bis zu Woche 12 ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,87 [-1,29; -0,45]).**

Bei Betrachtung der einzelnen PSQI-Items, zeigte sich bei der mittleren Veränderung der Schlafdauer von Baseline bis zu Woche 12 ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,63 [-1,04; -0,22]).**

Bei Betrachtung der einzelnen PSQI-Items, zeigte sich bei der mittleren Veränderung der Einschlaflatenz von Baseline bis zu Woche 12 ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,84 [-1,26; -0,43]).**

Darüber hinaus werden im Folgenden Verlaufskurven des PSQI-Gesamtscores sowie der einzelnen Items gezeigt. Sowohl der PSQI-Gesamtscore als auch die einzelnen Items des PSQI zeigen jeweils eine kontinuierlich zunehmende mittlere Abnahme unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. Erste Unterschiede waren jeweils bereits ab Woche 4 zu beobachten und zeigten jeweils einen signifikanten klinisch relevanten Therapieeffekt zu Woche 12 (siehe Abbildung 77 bis Abbildung 83).

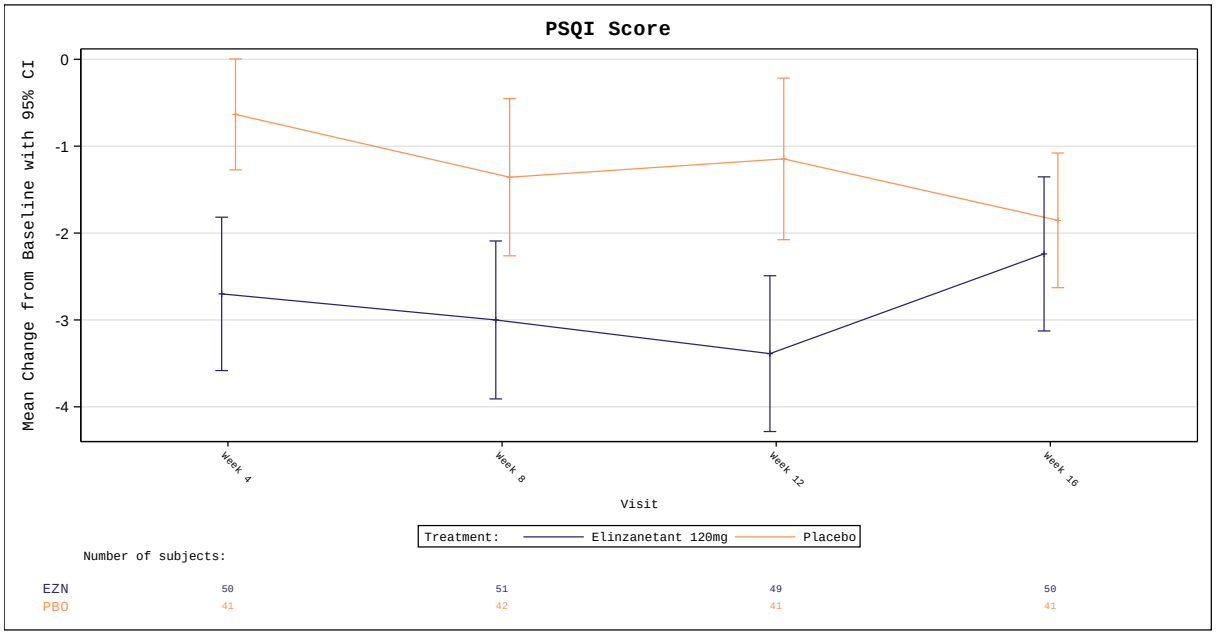

Abbildung 77: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des PSQI-Gesamtscores bis zu Woche 16 (SWITCH-1)

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

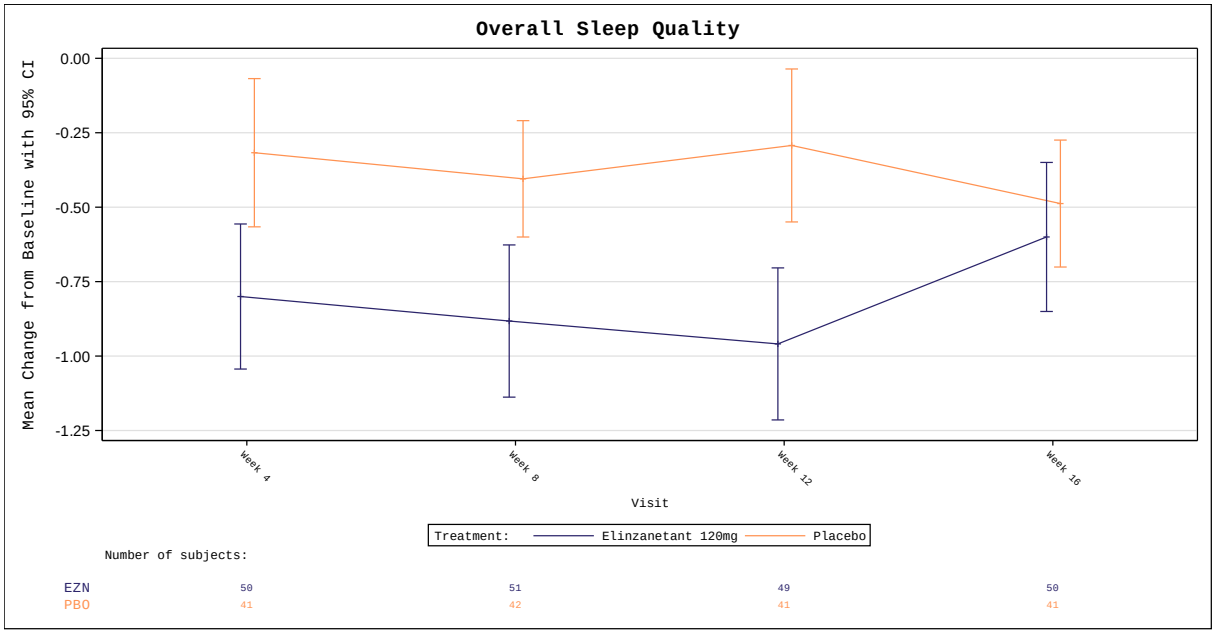

Abbildung 78: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der subjektiven Schlafqualität bis zu Woche 16 (SWITCH-1)

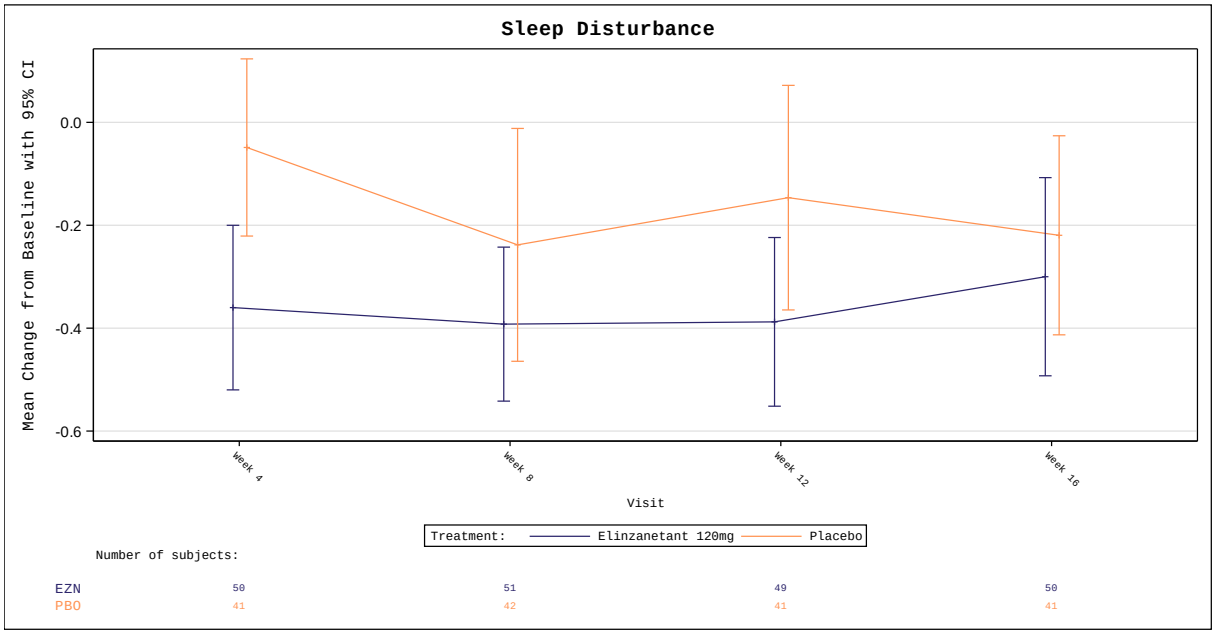

Abbildung 79: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Schlafstörungen bis zu Woche 16 (SWITCH-1)

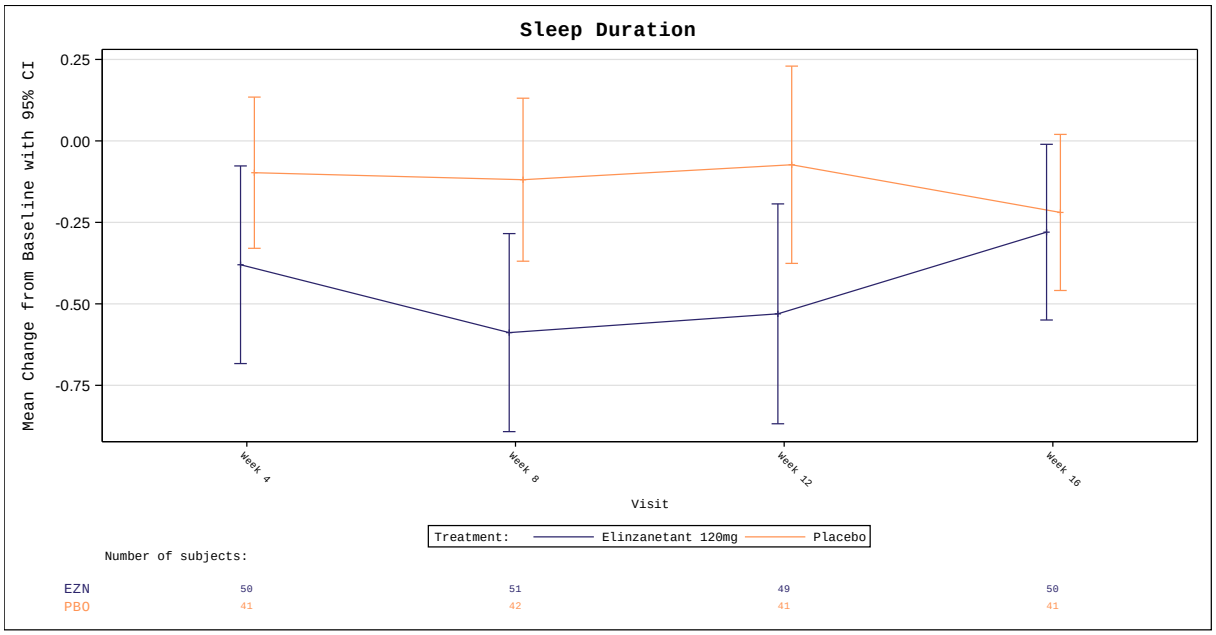

Abbildung 80: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Schlafdauer bis zu Woche 16 (SWITCH-1)

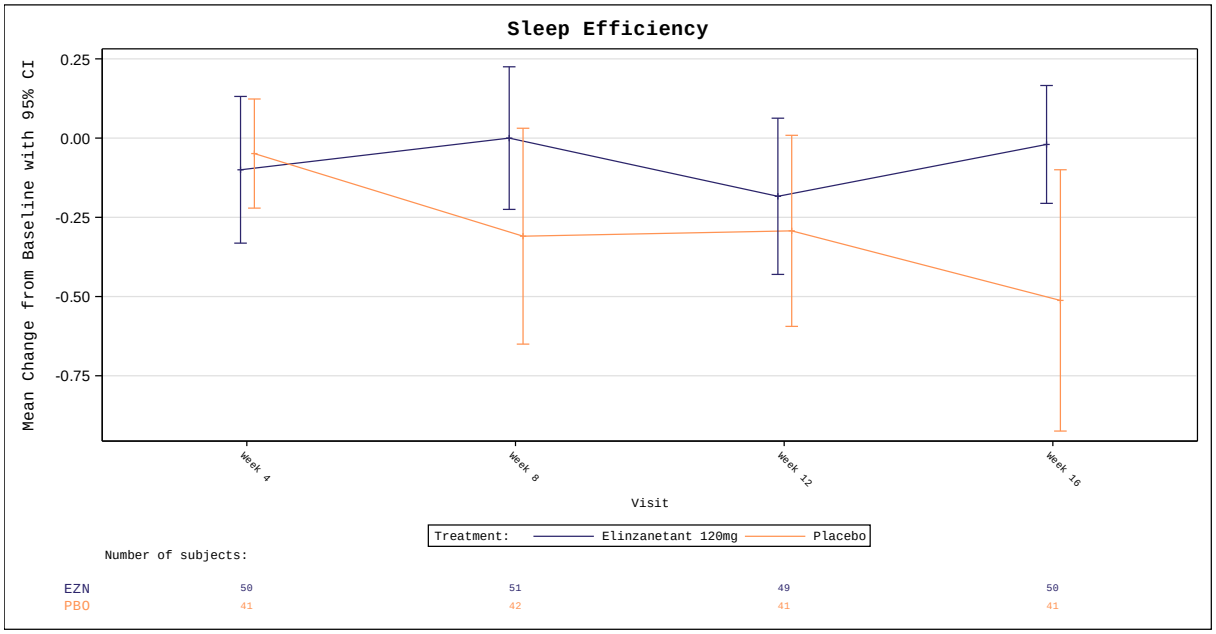

Abbildung 81: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Schlafeffizienz bis zu Woche 16 (SWITCH-1)

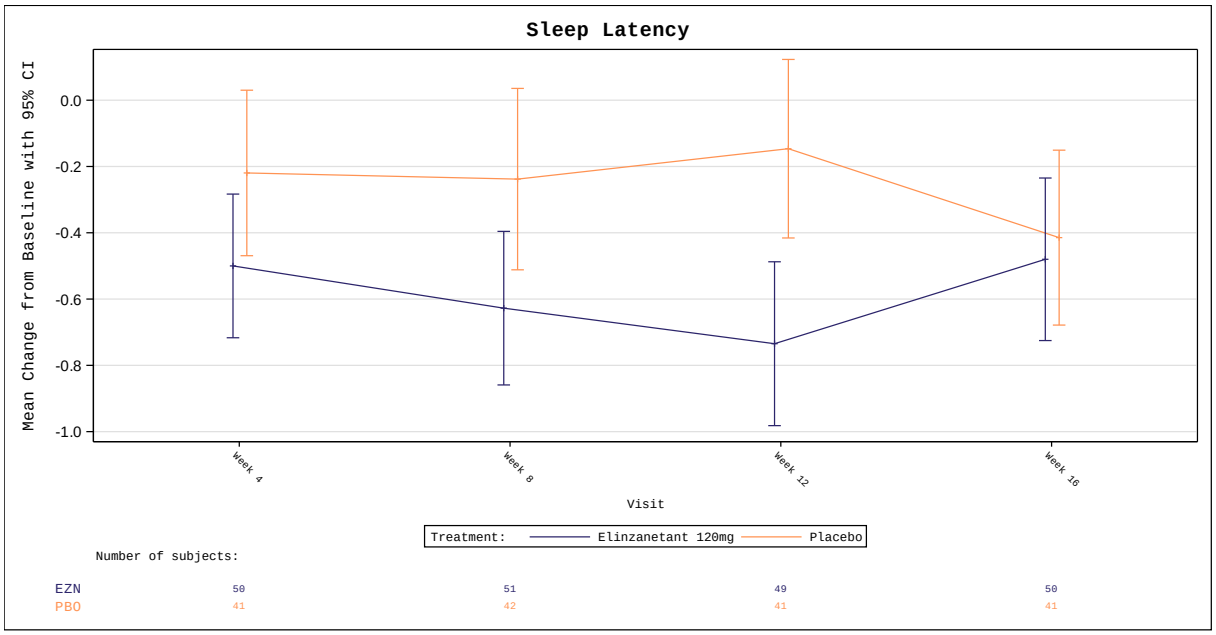

Abbildung 82: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Einschlaflatenz bis zu Woche 16 (SWITCH-1)

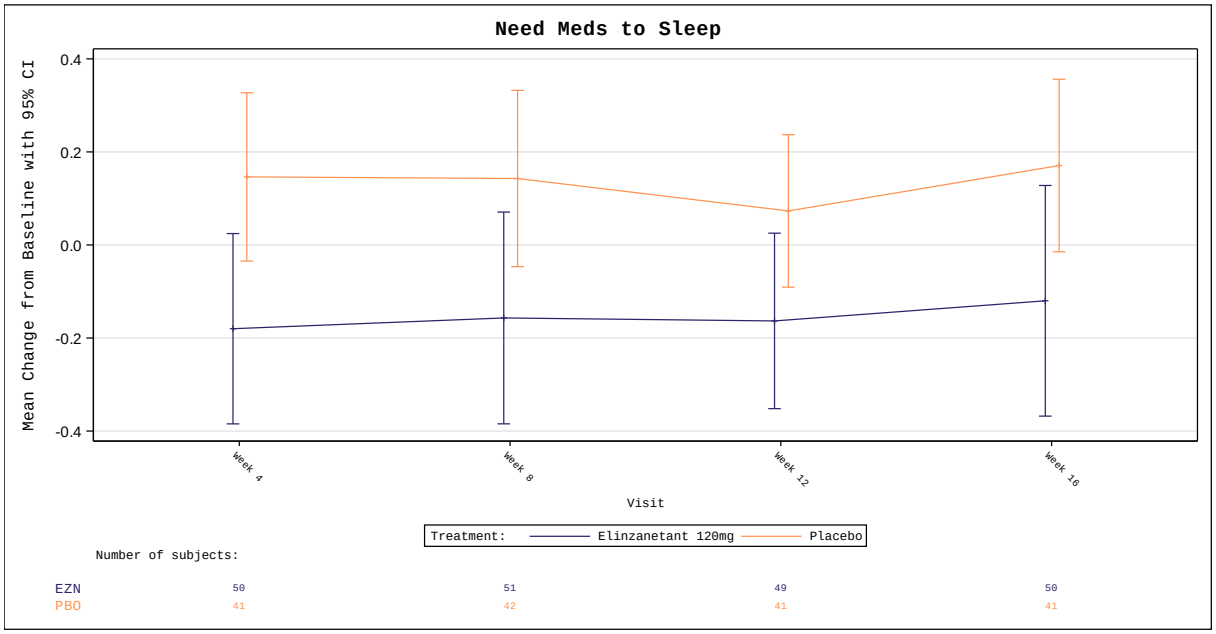

Abbildung 83: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des Schlafmittelkonsums bis zu Woche 16 (SWITCH-1)

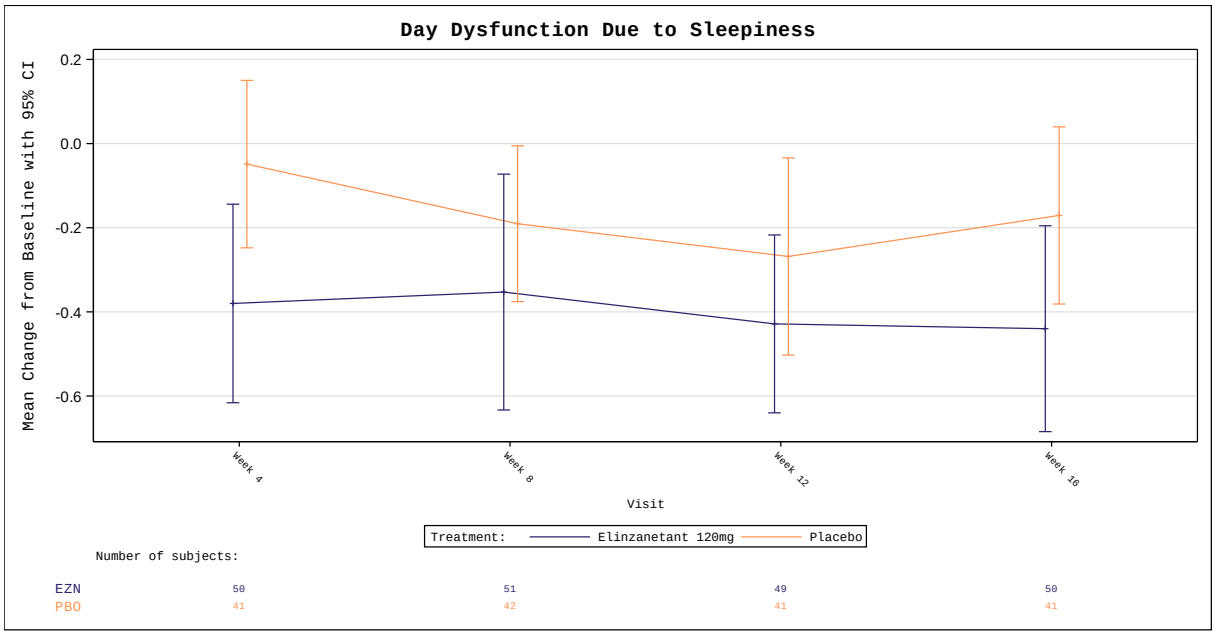

Abbildung 84: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der Veränderung der Tagesmüdigkeit bis zu Woche 16 (SWITCH-1)

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

Es wurde lediglich eine Studie für diesen Endpunkt herangezogen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.7 BDI-II – RCT

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

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von depressiven Symptomen gemessen anhand des Beck Depression Inventory-II (BDI-II)

Studie	Operationalisierung
SWITCH-1	Erfassung von depressiven Symptomen gemessen anhand des BDI-II Der BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsinstrument und besteht aus 21 Items zur Beurteilung der Schwere einer Depression in den vergangenen zwei Wochen. Die Erhebung erfolgte zu Baseline, zu Woche 2, 4, 8 und zu Woche 12. Die 21 Items beziehen sich auf verschiedene depressive Symptome, darunter: - Traurigkeit - Pessimismus - Versagensgefühle - Verlust der Freude - Schuldgefühle - Gefühle der Bestrafung - Selbstablehnung - Selbstkritik - Suizidgedanken oder -wünsche - Weinen - Unruhe (Agitiertheit) - Interessenverlust

Studie	Operationalisierung
	- Unentschlossenheit - Wertlosigkeitsgefühle - Energieverlust - Veränderungen im Schlafverhalten - Reizbarkeit - Veränderungen im Appetit - Konzentrationsschwierigkeiten - Müdigkeit oder Erschöpfung - Verlust des Interesses an Sexualität Jedes Item enthält eine Liste von vier Antwortmöglichkeiten, die zunehmende Schweregrade des Symptoms beschreiben – mit Ausnahme der Items "Veränderungen im Schlafverhalten" und "Veränderungen im Appetit", die jeweils sieben Antwortmöglichkeiten umfassen. Die Bewertung erfolgt auf einer 4-Punkte-Skala von 0 bis 3: Für Items mit vier Antwortmöglichkeiten: 0 = überhaupt nicht; 1 = leicht; 2 = moderat; 3 = extrem. Für Items mit sieben Antwortmöglichkeiten (Schlafverhalten und Appetit): Antwortoption 1 → Score = 0 Antwortoption 2 oder 3 → Score = 1 Antwortoption 4 oder 5 → Score = 2 Antwortoption 6 oder 7 → Score = 3 Die Gesamtpunktzahl wird durch die Summe der Bewertungen aller 21 Items berechnet und kann zwischen 0 und 63 liegen. Höhere Werte im BDI-II-Score deuten somit auf schwerere depressive Symptome hin. Im BDI wird eine Punktzahl von 0-9 als keine Depression, 10-18 als leichte Depression, 19-29 als mäßige Depression und 30-63 als schwere Depression interpretiert, wobei bereits ab 10 Punkten von einer leichten Depression ausgegangen wird. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[a]:* · Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtscores bis Woche 12 Es erfolgt eine Auswertung des BDI-II über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Region (Nordamerika vs. Rest der Welt), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert werden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
OASIS-1	Analog zu SWITCH-1.Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst zu Woche 4, 8, 12, 16, 26 und zu Woche 30 ausgefüllt.
OASIS-2	Analog zu SWITCH-1. Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst zu Woche 4, 8, 12, 16, 26 und zu Woche 30 ausgefüllt.
OASIS-3	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
NIRVANA	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.

Studie	Operationalisierung
a: Die FAS-Population umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SWITCH-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-74 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Depressive Symptome wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1 und OASIS-2 anhand des standardisierten Fragebogens BDI-II von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial

beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für jede Studie als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für den BDI-II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
BDI-II-Gesamtscore[a]				
Baseline	451	450 (99,8)	444	441 (99,3)
Woche 4	451	421 (93,3)	444	407 (91,7)
Woche 8	451	404 (89,6)	444	390 (87,8)
Woche 12	451	395 (87,6)	444	385 (86,7)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-76: Rücklaufquoten unter Ausschluss der Studienabbrecher für den BDI-II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
BDI-II-Gesamtscore[a]				
Baseline	451	450 (99,8)	444	441 (99,3)
Woche 4	445	421 (94,6)	434	407 (93,8)
Woche 8	436	404 (92,7)	424	390 (92,0)
Woche 12	429	395 (92,1)	418	385 (92,1)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-77: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt BDI-II bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtscores										
Meta-Analyse	450	7,09 (6,84)	429	-0,82 [-1,32; -0,32]	441	7,17 (7,13)	417	0,30 [-0,21; 0,82]	-1,12 (0,35) [-1,81; -0,44] Hedges' g -0,21 [-0,35; -0,08]	**0,0013**
SWITCH-1	51	9,92 (8,62)	51	-4,46 [-5,53; -3,40]	44	11,18 (8,74)	44	-1,49 [-2,67; -0,32]	-2,97 (0,80) [-4,56; -1,38] Hedges' g **-0,76 [-1,18; -0,34]**	**0,0003**
OASIS-1	199	6,82 (6,53)	189	0,39 [-0,31; 1,09]	197	6,22 (6,74)	185	1,33 [0,61; 2,04]	-0,94 (0,51) [-1,94; 0,05] Hedges' g -0,19 [-0,39; 0,01]	0,0638
OASIS-2	200	6,64 (6,48)	189	0,23 [-0,53; 1,00]	200	7,24 (6,84)	188	1,08 [0,32; 1,84]	-0,85 (0,55) [-1,92; 0,23] Hedges' g -0,16 [-0,36; 0,04]	0,1237

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

Die durchgeführte Meta-Analyse hinsichtlich der mittleren Veränderung des BDI-II-Gesamtscores von Baseline bis zu Woche 12 zeigt bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests=0,0647) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, der allerdings nicht klinisch relevant ist.

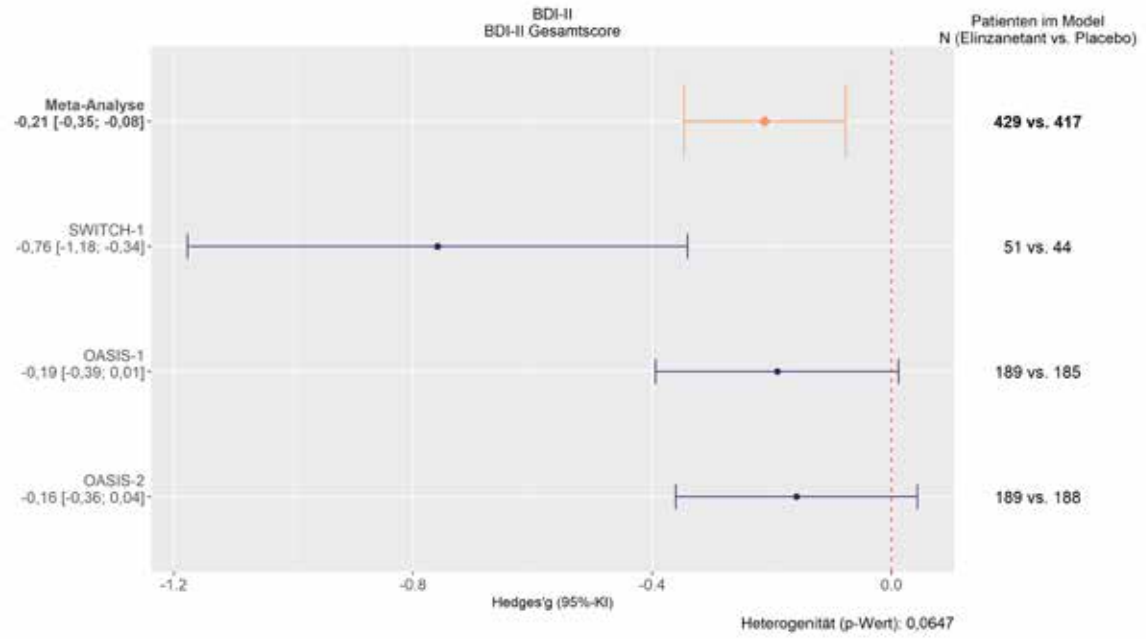

Abbildung 85: Forest-Plot der mittleren Veränderung des BDI-II-Gesamtscores bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
BID-II: Beck Depression Inventory-II; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Darüber hinaus wird im Folgenden eine Verlaufskurve gezeigt. Über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum zeigte der Elinzanetant-Arm eine stärkere mittlere Abnahme des BDI-II-Gesamtscores gegenüber dem Kontrollarm (Abbildung 86). Die Verlaufskurven der einzelnen Studien sind in Anhang 4-G.

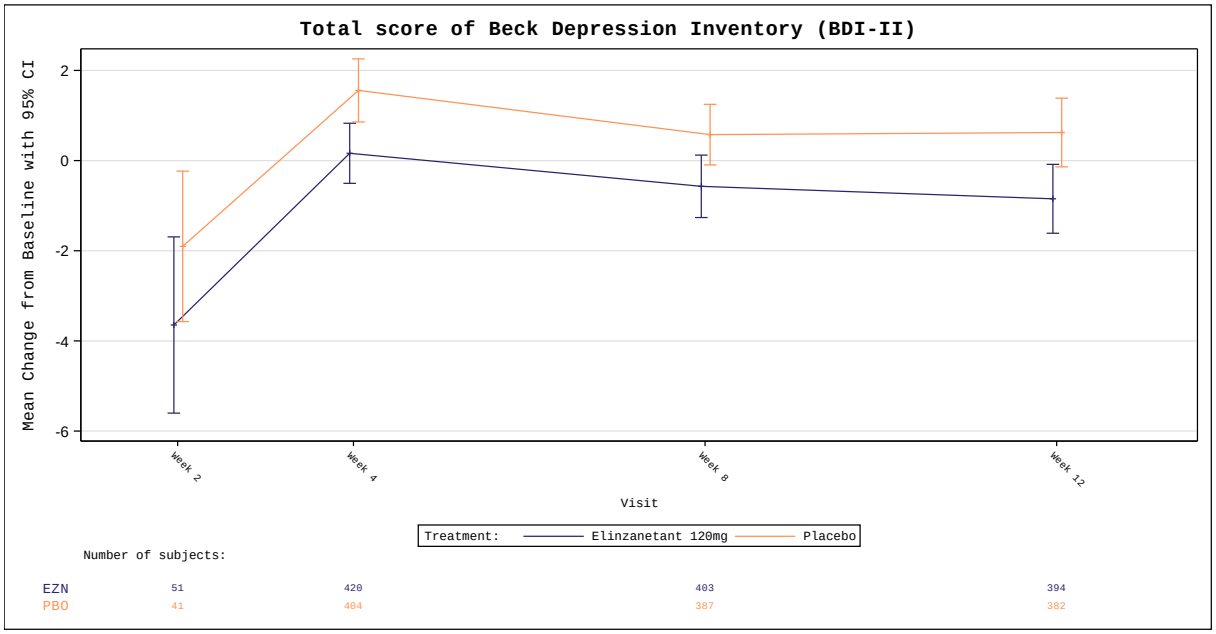

Abbildung 86: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des BDI-II-Gesamtscores bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
BID-II: Beck Depression Inventory-II

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

Der Endpunkt Depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1 und OASIS-2 erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien auf Basis des FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.8 EQ-5D VAS – RCT

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

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
SWITCH-1	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
OASIS-1	Erfassung des Gesundheitszustandes anhand der visuellen Analogskala (VAS) im EQ-5D Der European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ist ein standardisierter Fragebogen zur Erfassung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes. Die VAS, eine von 0 bis 100 reichende, vertikale Skala, ist ein generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Höhere Werte auf der EQ-5D VAS entsprechen einem besseren Gesundheitszustand. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der EQ-5D VAS dargestellt, da der EQ-5D-Index einen aggregierten Nutzwert darstellt, der von G-BA und IQWiG im Allgemeinen nicht zur Bewertung herangezogen wird. Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst ausgefüllt. Die Erhebung erfolgte zu Baseline und bis zu Woche 4 wöchentlich und danach in den Wochen 8, 12, 16, 26 und zu Woche 30 (Follow-up-Visite). Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[a]:* · Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS bis Woche 12 Es erfolgt eine Auswertung der EQ-5D VAS über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Region (Nordamerika vs. Rest der Welt), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
OASIS-2	Analog zu OASIS-1
OASIS-3	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
NIRVANA	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.

a: Die FAS-Population umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OASIS-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-79 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in den Studien OASIS-1 und OASIS-2 anhand des standardisierten Fragebogens EQ-5D VAS von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für jede Studie als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
EQ-5D VAS[a]				
Baseline	399	363 (91,0)	397	358 (90,2)
Woche 1	399	382 (95,7)	397	381 (96,0)
Woche 2	399	379 (95,0)	397	368 (92,7)
Woche 3	399	376 (94,2)	397	370 (93,2)
Woche 4	399	368 (92,2)	397	357 (89,9)
Woche 8	399	351 (88,0)	397	345 (86,9)
Woche 12	399	343 (86,0)	397	342 (86,1)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
EQ-5D VAS[a]				
Baseline	399	363 (91,0)	397	358 (90,2)
Woche 1	398	382 (96,0)	393	381 (96,9)
Woche 2	398	379 (95,2)	393	368 (93,6)
Woche 3	397	376 (94,7)	393	370 (94,1)
Woche 4	393	368 (93,6)	389	357 (91,8)
Woche 8	384	351 (91,4)	380	345 (90,8)
Woche 12	378	343 (90,7)	374	342 (91,4)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-82: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des EQ-5D VAS										
Meta-Analyse	363	77,61 (17,17)	357	3,57 [2,79; 4,34]	358	77,85 (16,19)	352	2,11 [1,33; 2,88]	1,46 (0,56) [0,37; 2,56] Hedges' g 0,20 [0,05; 0,34]	**0,0091**
OASIS-1	179	77,05 (16,91)	176	4,66 [3,56; 5,76]	173	77,80 (16,63)	171	3,02 [1,90; 4,14]	1,64 (0,80) [0,07; 3,20] Hedges' g 0,22 [0,01; 0,43]	**0,0410**
OASIS-2	184	78,16 (17,45)	181	2,65 [1,57; 3,72]	185	77,89 (15,82)	181	1,47 [0,40; 2,53]	1,18 (0,77) [-0,33; 2,69] Hedges' g 0,16 [-0,05; 0,37]	0,1256

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

Die durchgeführte Meta-Analyse hinsichtlich der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Woche 12 zeigt bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests=0,6626) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant.

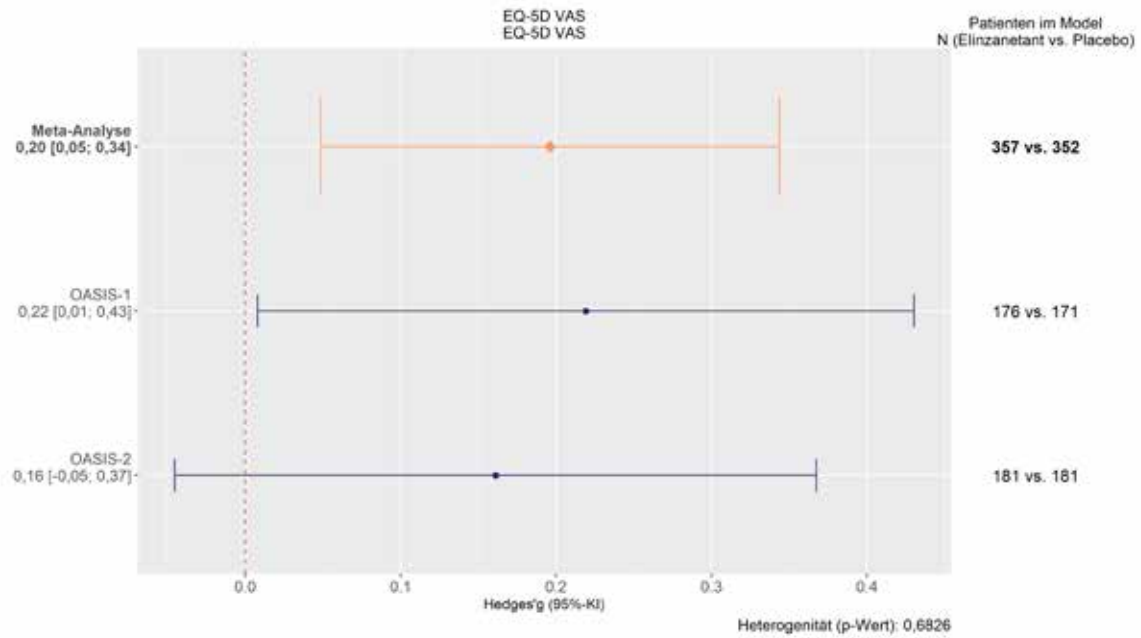

Abbildung 87: Forest-Plot der mittleren Veränderung des EQ-5D VAS bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level – visuelle Analogskala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Darüber hinaus wird im Folgenden eine Verlaufskurve gezeigt. Diese zeigt eine mittlere Zunahme des EQ-5D VAS unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum (Abbildung 88). Die Verlaufskurven der einzelnen Studien sind in Anhang 4-G.

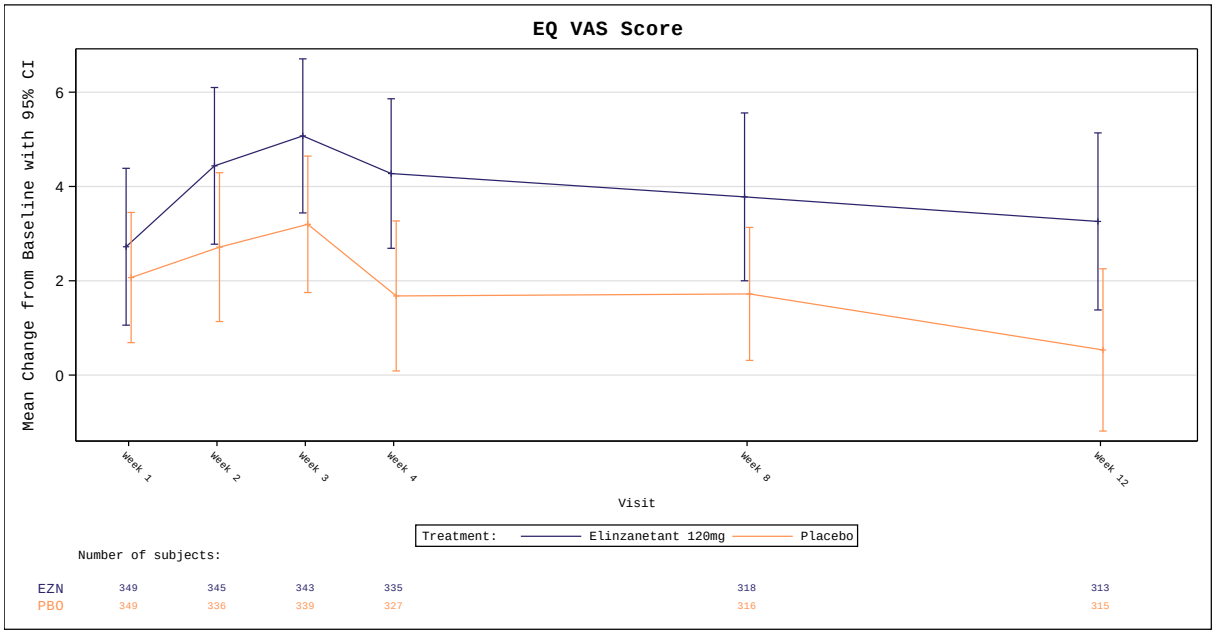

Abbildung 88: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des EQ-5D VAS bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level – visuelle Analogskala

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

Der Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ-5D VAS wurde in den Studien OASIS-1 und OASIS-2 erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien auf Basis des FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.9 MENQOL/MENQOL-I – RCT

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

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung der Lebensqualität gemessen anhand des Menopause-specific Quality of Life/-Intervention (MENQOL/MENQOL-I)

Studie	Operationalisierung
SWITCH-1	Erfassung der Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL-I: Der MENQOL-I-Fragebogen erfasst die Lebensqualität anhand von 32 Items über vier Domänen (Vasomotorisch, Psychosozial, Physisch und Sexuell), die das Auftreten von Wechseljahresbeschwerden und deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im vergangenen Monat bewerten. Für jedes Item gab die Patientin an, ob sie das Symptom erlebt hat (ja/nein). Wenn sie „ja“ auswählt, bewertet sie, wie sehr sie das Symptom gestört hat, anhand einer sechsstufigen verbalen Skala mit Antwortmöglichkeiten von 0 „überhaupt nicht gestört“ bis 6 „extrem gestört“. Die Domänenwerte werden berechnet, indem die umgewandelten Einzelpunktwerte (Bereich 1–8) der jeweiligen Domäne gemittelt werden. Domänen: Vasomotorisch – Items 1 bis 3, Psychosozial – Items 4 bis 10, Physisch – Items 11 bis 26 und 30 bis 32, Sexuell – Items 27 bis 29). Für den MENQOL-I-Gesamtwert wird der aggregierte Mittelwert der mittleren Domänenwerte berechnet. Höhere Werte weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung hin. Die Erhebung erfolgte zu Baseline, zu Woche 4, 8, 12 und zu Woche 16 (Follow-up-Visite). Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Analysen: *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population[a]:* · Mittlere Veränderung des MENQOL-I-Gesamtscores bis Woche 12 · Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL-I bis Woche 12 · Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL-I bis Woche 12 · Mittlere Veränderung der physischen Domäne des MENQOL-I bis Woche 12 · Mittlere Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL-I bis Woche 12 Es erfolgte eine Auswertung des MENQOL/MENQOL-I über die Behandlungsdauer gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse bis Woche 12 sowie mittels einer grafischen Darstellung der Werte im Behandlungsverlauf. Das MMRM-Modell umfasst die festen Faktoren Baseline-Wert, die Stratifizierungsvariable Region (Nordamerika vs. Rest der Welt), Zeit, Behandlung, Interaktion aus Zeit und Behandlung und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit, wobei die Zeit als stetige Variable mit ins Modell eingeht. Für die Berechnung wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Alle Zeitpunkte bis zu Woche 12 und alle Patientinnen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Postbaseline-Wert wurden im Modell berücksichtigt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges‘ g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.
OASIS-1	Erfassung der Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL: Der MENQOL-Fragebogen erfasst die Lebensqualität anhand von 29 Items, die das Auftreten von Wechseljahresbeschwerden und deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vergangenen Woche bewerten. Für jedes

Studie	Operationalisierung
	Item gab die Patientin an, ob sie das Symptom erlebt hat (ja/nein). Wenn sie „ja“ auswählt, bewertet sie, wie sehr sie das Symptom gestört hat, anhand einer sechsstufigen verbalen Skala mit Antwortmöglichkeiten von 0 „überhaupt nicht gestört“ bis 6 „extrem gestört“. Die Domänenwerte wurden berechnet, indem die umgewandelten Einzelpunktwerte (Bereich 1–8) der jeweiligen Domäne gemittelt wurden. (Domänen: Vasomotor – Items 1 bis 3, Psychosozial – Items 4 bis 10, Physisch – Items 11 bis 26, Sexuell – Items 27 bis 29). Für den MENQOL-Gesamtwert wurde der aggregierte Mittelwert der mittleren Domänenwerte berechnet. Höhere Werte weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung hin. Der elektronische Fragebogen wurde von den Patientinnen selbst ausgefüllt. Die Erhebung erfolgte zu Baseline, zu Woche 4, 8, 12, 16, 26, 26 und zu Woche 30 (Follow-up-Visite). Fehlende Werte wurden nach definierten Regeln imputiert, sofern mehr als die Hälfte der Items einer Domäne beantwortet wurde (z. B. ≥2 Items in der vasomotorischen Domäne). Für vollständig fehlende Antworten innerhalb einer Domäne wurde der fehlende Einzelwert anhand des Mittelwertes anderer Patientinnen berechnet; vor Randomisierung basierend auf allen Patientinnen, danach innerhalb derselben Behandlungsgruppe. Teilweise fehlende Daten (Symptom bejaht, aber keine Angabe zur Beeinträchtigung) wurden aus den eigenen Angaben der Patientin innerhalb der Domäne imputiert. Konnte keine Imputation erfolgen (z. B. zu wenige Antworten), wurde der Domänenwert als fehlend gesetzt; der Gesamtwert basierte dann auf dem Mittelwert der verfügbaren Domänen. <u>Analysen:</u> *Maßgebliche Analysen anhand der FAS-Population:* · Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores bis Woche 12 · Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL bis Woche 12 · Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL bis Woche 12 · Mittlere Veränderung der physischen Domäne des MENQOL bis Woche 12 · Mittlere Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL bis Woche 12 Die Analysen wurden analog zu der Studie SWITCH-1 durchgeführt.
OASIS-2	Analog zu OASIS-1
OASIS-3	Analog zu OASIS-1 Zusätzlich zu der wöchentlichen Erfassung in den Wochen 1 bis 4 und anschließend den Wochen 8 und 12, wurde der Fragebogen zu den Wochen 18, 24, 36, 52 und Woche 56 ausgefüllt. Ergänzend zu den Analysen zu Woche 12 wurden noch Analysen zu Woche 52 durchgeführt. · Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores bis Woche 52 · Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL bis Woche 52 · Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL bis Woche 52 · Mittlere Veränderung der physischen Domäne des MENQOL bis Woche 52 · Mittlere Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL bis Woche 52
NIRVANA	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
a: Die FAS-Population umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen	

Studie	Operationalisierung
	Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

MENQOL und MENQOL-I sind verwandte, aber eigenständige Instrumente. Der MENQOL umfasst 29 Items und hat einen Erfassungszeitraum von einer Woche, während der MENQOL-I 32 Items erfasst und einen Erfassungszeitraum von einem Monat aufweist. Die drei zusätzlichen Fragen des MENQOL-I sind im physischen Bereich, um behandlungsbedingte Nebenwirkungen besser abbilden zu können. Vor allem aufgrund der unterschiedlichen Erfassungszeiträume (eine Woche vs. einen Monat), die potenziell die Abbildung von Symptomschwankungen und damit die Messergebnisse beeinflussen können, ist eine statistische Zusammenführung der Ergebnisse ist nicht zulässig. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse des MENQOL und des MENQOL-I separat dargestellt.

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

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

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL/MENQOL-I in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SWITCH-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-84 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SWITCH-1 anhand des standardisierten Fragebogens MENQOL-I von den Patientinnen erfasst. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das traf auf alle randomisierten Patientinnen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

In den Studien OASIS-1, OASIS-2 und OASIS-3 wurde der Endpunkt anhand des standardisierten Fragebogens MENQOL von den Patientinnen selbst erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

In allen Studien waren die Patientinnen und die behandelnden Personen jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für jede Studie als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-85: Rücklaufquoten für den MENQOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
MENQOL-Gesamtscore[a]				
Baseline	712	627 (88,1)	712	626 (87,9)
Woche 4	712	651 (91,4)	712	655 (92,0)
Woche 8	712	629 (88,3)	712	627 (88,1)
Woche 12	712	605 (85,0)	712	615 (86,4)
Vasomotorische Domäne des MENQOL[a]				

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Baseline	712	627 (88,1)	712	626 (87,9)
Woche 4	712	651 (91,4)	712	655 (92,0)
Woche 8	712	629 (88,3)	712	627 (88,1)
Woche 12	712	605 (85,0)	712	615 (86,4)
Physische Domäne des MENQOL[a]				
Baseline	712	627 (88,1)	712	626 (87,9)
Woche 4	712	651 (91,4)	712	655 (92,0)
Woche 8	712	629 (88,3)	712	627 (88,1)
Woche 12	712	605 (85,0)	712	615 (86,4)
Psychosoziale Domäne des MENQOL[a]				
Baseline	712	627 (88,1)	712	625 (87,8)
Woche 4	712	651 (91,4)	712	655 (92,0)
Woche 8	712	629 (88,3)	712	627 (88,1)
Woche 12	712	605 (85,0)	712	614 (86,2)
Sexuelle Domäne des MENQOL[a]				
Baseline	712	627 (88,1)	712	623 (87,5)
Woche 4	712	650 (91,3)	712	650 (91,3)
Woche 8	712	627 (88,1)	712	624 (87,6)
Woche 12	712	605 (85,0)	712	612 (86,0)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für den MENQOL unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
MENQOL-Gesamtscore[a]				
Baseline	712	627 (88,1)	712	626 (87,9)
Woche 4	701	651 (92,9)	700	655 (93,6)
Woche 8	684	629 (92,0)	681	627 (92,1)
Woche 12	673	605 (89,9)	672	615 (91,5)
Vasomotorische Domäne des MENQOL[a]				
Baseline	712	627 (88,1)	712	626 (87,9)
Woche 4	701	651 (92,9)	700	655 (93,6)
Woche 8	684	629 (92,0)	681	627 (92,1)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 12	673	605 (89,9)	672	615 (91,5)
Physische Domäne des MENQOL[a]				
Baseline	712	627 (88,1)	712	626 (87,9)
Woche 4	701	651 (92,9)	700	655 (93,6)
Woche 8	684	629 (92,0)	681	627 (92,1)
Woche 12	673	605 (89,9)	672	615 (91,5)
Psychosoziale Domäne des MENQOL[a]				
Baseline	712	627 (88,1)	712	625 (87,8)
Woche 4	701	651 (92,9)	700	655 (93,6)
Woche 8	684	629 (92,0)	681	627 (92,1)
Woche 12	673	605 (89,9)	672	614 (91,4)
Sexuelle Domäne des MENQOL[a]				
Baseline	712	627 (88,1)	712	623 (87,5)
Woche 4	701	650 (92,7)	700	650 (92,9)
Woche 8	684	627 (91,7)	681	624 (91,6)
Woche 12	673	605 (89,9)	672	612 (91,1)

a: In die Berechnung gehen nur die Studien ein, für die der Endpunkt erhoben wurde.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für den MENQOL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
MENQOL-Gesamtscore				
Baseline	313	262 (83,7)	315	264 (83,8)
Woche 4	313	278 (88,8)	315	291 (92,4)
Woche 8	313	275 (87,9)	315	280 (88,9)
Woche 12	313	260 (83,1)	315	273 (86,7)
Woche 18	313	208 (66,5)	315	212 (67,3)
Woche 24	313	201 (64,2)	315	213 (67,6)
Woche 36	313	207 (66,1)	315	215 (68,3)
Woche 52	313	172 (55,0)	315	184 (58,4)
Vasomotorische Domäne des MENQOL				
Baseline	313	262 (83,7)	315	264 (83,8)
Woche 4	313	278 (88,8)	315	291 (92,4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 8	313	275 (87,9)	315	280 (88,9)
Woche 12	313	260 (83,1)	315	273 (86,7)
Woche 18	313	207 (66,1)	315	212 (67,3)
Woche 24	313	201 (64,2)	315	213 (67,6)
Woche 36	313	207 (66,1)	315	215 (68,3)
Woche 52	313	172 (55,0)	315	184 (58,4)
Physische Domäne des MENQOL				
Baseline	313	262 (83,7)	315	264 (83,8)
Woche 4	313	278 (88,8)	315	291 (92,4)
Woche 8	313	275 (87,9)	315	280 (88,9)
Woche 12	313	260 (83,1)	315	273 (86,7)
Woche 18	313	208 (66,5)	315	212 (67,3)
Woche 24	313	201 (64,2)	315	213 (67,6)
Woche 36	313	207 (66,1)	315	215 (68,3)
Woche 52	313	172 (55,0)	315	184 (58,4)
Psychosoziale Domäne des MENQOL				
Baseline	313	262 (83,7)	315	264 (83,8)
Woche 4	313	278 (88,8)	315	291 (92,4)
Woche 8	313	275 (87,9)	315	280 (88,9)
Woche 12	313	260 (83,1)	315	273 (86,7)
Woche 18	313	208 (66,5)	315	212 (67,3)
Woche 24	313	201 (64,2)	315	213 (67,6)
Woche 36	313	207 (66,1)	315	215 (68,3)
Woche 52	313	172 (55,0)	315	184 (58,4)
Sexuelle Domäne des MENQOL				
Baseline	313	262 (83,7)	315	262 (83,2)
Woche 4	313	277 (88,5)	315	288 (91,4)
Woche 8	313	274 (87,5)	315	278 (88,3)
Woche 12	313	260 (83,1)	315	271 (86,0)
Woche 18	313	207 (66,1)	315	212 (67,3)
Woche 24	313	201 (64,2)	315	213 (67,6)
Woche 36	313	207 (66,1)	315	215 (68,3)
Woche 52	313	171 (54,6)	315	184 (58,4)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-88: Rücklaufquoten für den MENQOL unter Ausschluss der Studienabbrecher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
MENQOL-Gesamtscore				
Baseline	313	262 (83,7)	315	264 (83,8)
Woche 4	308	278 (90,3)	311	291 (93,6)
Woche 8	300	275 (91,7)	301	280 (93,0)
Woche 12	295	260 (88,1)	298	273 (91,6)
Woche 18	287	208 (72,5)	289	212 (73,4)
Woche 24	284	201 (70,8)	281	213 (75,8)
Woche 36	278	207 (74,5)	276	215 (77,9)
Woche 52	270	172 (63,7)	264	184 (69,7)
Vasomotorische Domäne des MENQOL				
Baseline	313	262 (83,7)	315	264 (83,8)
Woche 4	308	278 (90,3)	311	291 (93,6)
Woche 8	300	275 (91,7)	301	280 (93,0)
Woche 12	295	260 (88,1)	298	273 (91,6)
Woche 18	287	207 (72,1)	289	212 (73,4)
Woche 24	284	201 (70,8)	281	213 (75,8)
Woche 36	278	207 (74,5)	276	215 (77,9)
Woche 52	270	172 (63,7)	264	184 (69,7)
Physische Domäne des MENQOL				
Baseline	313	262 (83,7)	315	264 (83,8)
Woche 4	308	278 (90,3)	311	291 (93,6)
Woche 8	300	275 (91,7)	301	280 (93,0)
Woche 12	295	260 (88,1)	298	273 (91,6)
Woche 18	287	208 (72,5)	289	212 (73,4)
Woche 24	284	201 (70,8)	281	213 (75,8)
Woche 36	278	207 (74,5)	276	215 (77,9)
Woche 52	270	172 (63,7)	264	184 (69,7)
Psychosoziale Domäne des MEMQOL				
Baseline	313	262 (83,7)	315	264 (83,8)
Woche 4	308	278 (90,3)	311	291 (93,6)
Woche 8	300	275 (91,7)	301	280 (93,0)
Woche 12	295	260 (88,1)	298	273 (91,6)
Woche 18	287	208 (72,5)	289	212 (73,4)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 24	284	201 (70,8)	281	213 (75,8)
Woche 36	278	207 (74,5)	276	215 (77,9)
Woche 52	270	172 (63,7)	264	184 (69,7)
Sexuelle Domäne des MENQOL				
Baseline	313	262 (83,7)	315	262 (83,2)
Woche 4	308	277 (89,9)	311	288 (92,6)
Woche 8	300	274 (91,3)	301	278 (92,4)
Woche 12	295	260 (88,1)	298	271 (90,9)
Woche 18	287	207 (72,1)	289	212 (73,4)
Woche 24	284	201 (70,8)	281	213 (75,8)
Woche 36	278	207 (74,5)	276	215 (77,9)
Woche 52	270	171 (63,3)	264	184 (69,7)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für den MENQOL-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
MENQOL-I-Gesamtscore und dessen Subscores				
Baseline	52	51 (98,1)	47	46 (97,9)
Woche 4	52	51 (98,1)	47	43 (91,5)
Woche 8	52	52 (100,0)	47	44 (93,6)
Woche 12	52	50 (96,2)	47	43 (91,5)
Woche 16	52	50 (96,2)	47	43 (91,5)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-90: Rücklaufquoten für den MENQOL-I unter Ausschluss der Studienabbrecherinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
MENQOL-I-Gesamtscore und dessen Subscores				
Baseline	52	51 (98,1)	47	46 (97,9)
Woche 4	52	51 (98,1)	45	43 (95,6)
Woche 8	52	52 (100,0)	44	44 (100,0)

Erhebungszeitpunkt	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Woche 12	51	50 (98,0)	44	43 (97,7)
Woche 16	51	50 (98,0)	43	43 (100,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-91: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores										
Meta-Analyse	627	4,34 (1,22)	591	-1,20 [-1,27; -1,12]	626	4,46 (1,29)	602	-0,84 [-0,91; -0,76]	-0,36 (0,05) [-0,46; -0,26] Hedges' g **-0,40 [-0,51; -0,28]**	**<0,0001**
OASIS-1	179	4,56 (1,27)	170	-1,29 [-1,42; -1,17]	173	4,49 (1,31)	167	-0,86 [-0,99; -0,73]	-0,43 (0,09) [-0,61; -0,25] Hedges' g **-0,52 [-0,73; -0,30]**	**<0,0001**
OASIS-2	186	4,48 (1,14)	175	-1,25 [-1,39; -1,12]	189	4,49 (1,17)	180	-0,93 [-1,06; -0,79]	-0,32 (0,10) [-0,52; -0,13] Hedges' g -0,36 [-0,56; -0,15]	**0,0009**
OASIS-3	262	4,10 (1,21)	246	-1,09 [-1,21; -0,97]	264	4,41 (1,37)	255	-0,77 [-0,88; -0,65]	-0,32 (0,08) [-0,49; -0,16] Hedges' g -0,34 [-0,52; -0,17]	**0,0001**
Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL										
Meta-Analyse	627	6,47 (1,46)	591	-2,42 [-2,55; -2,30]	626	6,55 (1,49)	602	-1,42 [-1,54; -1,30]	-1,01 (0,09) [-1,18; -0,84] Hedges' g **-0,67 [-0,78; -0,55]**	**<0,0001**

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
OASIS-1	179	7,07 (0,96)	170	-2,65 [-2,87; -2,43]	173	7,04 (1,11)	167	-1,37 [-1,60; -1,14]	-1,28 (0,16) [-1,59; -0,96] Hedges' g **-0,86 [-1,09; -0,64]**	**<0,0001**
OASIS-2	186	6,73 (1,33)	175	-2,47 [-2,70; -2,25]	189	6,75 (1,42)	180	-1,59 [-1,81; -1,37]	-0,88 (0,16) [-1,20; -0,57] Hedges' g **-0,58 [-0,79; -0,36]**	**<0,0001**
OASIS-3	262	5,87 (1,61)	246	-2,31 [-2,50; -2,12]	264	6,10 (1,63)	255	-1,41 [-1,59; -1,23]	-0,90 (0,13) [-1,16; -0,64] Hedges' g **-0,60 [-0,78; -0,43]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL										
Meta-Analyse	627	3,16 (1,77)	591	-0,84 [-0,92; -0,76]	625	3,28 (1,79)	601	-0,67 [-0,75; -0,59]	-0,17 (0,06) [-0,28; -0,06] Hedges' g -0,17 [-0,28; -0,06]	**0,0030**
OASIS-1	179	3,14 (1,76)	170	-0,86 [-1,00; -0,73]	173	3,10 (1,76)	167	-0,75 [-0,89; -0,62]	-0,11 (0,10) [-0,30; 0,08] Hedges' g -0,12 [-0,33; 0,09]	0,2654
OASIS-2	186	3,28 (1,78)	175	-0,91 [-1,05; -0,76]	188	3,20 (1,68)	179	-0,75 [-0,89; -0,61]	-0,16 (0,10) [-0,36; 0,04] Hedges' g -0,16 [-0,37; 0,05]	0,1257

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
OASIS-3	262	3,10 (1,76)	246	-0,76 [-0,89; -0,63]	264	3,45 (1,87)	255	-0,55 [-0,69; -0,42]	-0,20 (0,10) [-0,39; -0,02] Hedges' g -0,19 [-0,37; -0,02]	**0,0322**
Mittlere Veränderung der physischen Domäne des MENQOL										
Meta-Analyse	627	3,94 (1,48)	591	-0,89 [-0,97; -0,81]	626	4,00 (1,53)	602	-0,66 [-0,73; -0,58]	-0,24 (0,06) [-0,34; -0,13] Hedges' g -0,24 [-0,36; -0,13]	**<0,0001**
OASIS-1	179	4,10 (1,61)	170	-0,91 [-1,05; -0,77]	173	3,95 (1,58)	167	-0,68 [-0,83; -0,54]	-0,23 (0,10) [-0,43; -0,03] Hedges' g -0,24 [-0,46; -0,03]	**0,0259**
OASIS-2	186	4,08 (1,42)	175	-0,97 [-1,11; -0,83]	189	3,97 (1,49)	180	-0,74 [-0,88; -0,60]	-0,23 (0,10) [-0,43; -0,03] Hedges' g -0,24 [-0,45; -0,03]	**0,0244**
OASIS-3	262	3,72 (1,40)	246	-0,81 [-0,94; -0,69]	264	4,04 (1,53)	255	-0,59 [-0,71; -0,47]	-0,22 (0,09) [-0,40; -0,05] Hedges' g -0,22 [-0,40; -0,05]	**0,0123**
Mittlere Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL										
Meta-Analyse	627	3,80 (2,28)	591	-0,63 [-0,75; -0,52]	623	4,00 (2,38)	599	-0,60 [-0,71; -0,48]	-0,04 (0,08) [-0,19; 0,12] Hedges' g -0,03 [-0,14; 0,09]	0,6435

Studie	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
OASIS-1	179	3,93 (2,42)	170	-0,75 [-0,95; -0,56]	173	3,88 (2,54)	167	-0,65 [-0,85; -0,45]	-0,10 (0,14) [-0,38; 0,18] Hedges' g -0,08 [-0,29; 0,14]	0,4821
OASIS-2	186	3,83 (2,25)	175	-0,66 [-0,87; -0,44]	188	4,04 (2,30)	179	-0,65 [-0,86; -0,44]	-0,01 (0,15) [-0,31; 0,29] Hedges' g -0,01 [-0,21; 0,20]	0,9543
OASIS-3	262	3,70 (2,21)	246	-0,49 [-0,67; -0,32]	262	4,04 (2,34)	253	-0,49 [-0,66; -0,31]	0,00 (0,13) [-0,25; 0,24] Hedges' g 0,00 [-0,18; 0,17]	0,9702

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

Die durchgeführte Meta-Analyse zur mittleren Veränderung des MENQOL-Gesamtscores bis zu Woche 12 zeigt bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests=0,6168) einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,40 [-0,51; -0,28]).**

Auch zeigt die Meta-Analyse zur mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests=0,1142) **einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,67 [-0,78; -0,55]).**

Hinsichtlich der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 zeigt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests=0,7866) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant.

Auch hinsichtlich der mittleren Veränderung der physischen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 zeigt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests=0,9990) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant.

In Bezug auf die mittlere Veränderung der sexuellen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 zeigt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (p-Wert des Interaktionstests=0,8673) ausschließlich einen numerischen Vorteil zugunsten von Elinzanetant, der nicht statistisch signifikant ist.

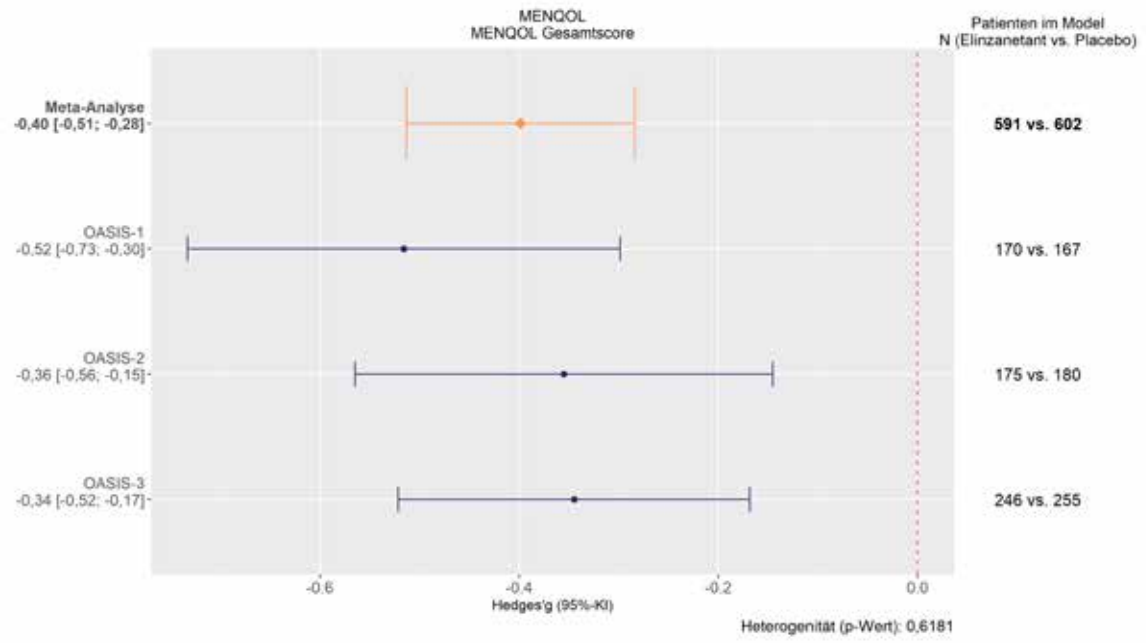

Abbildung 89: Forest-Plot der mittleren Veränderung des MENQOL-Gesamtscore bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

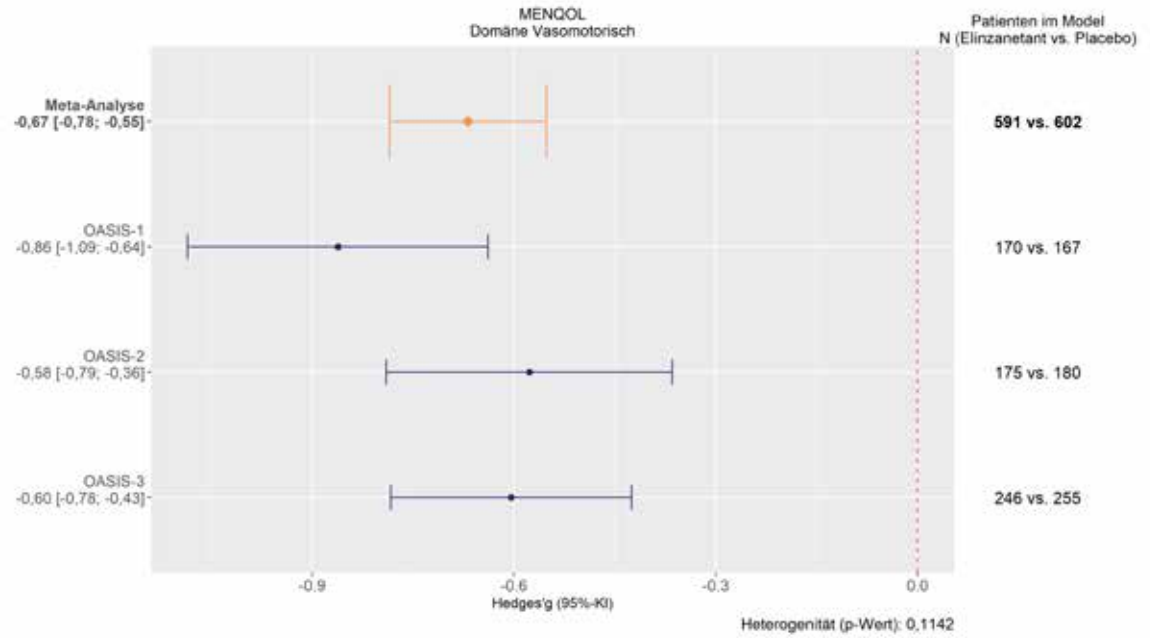

Abbildung 90: Forest-Plot der mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

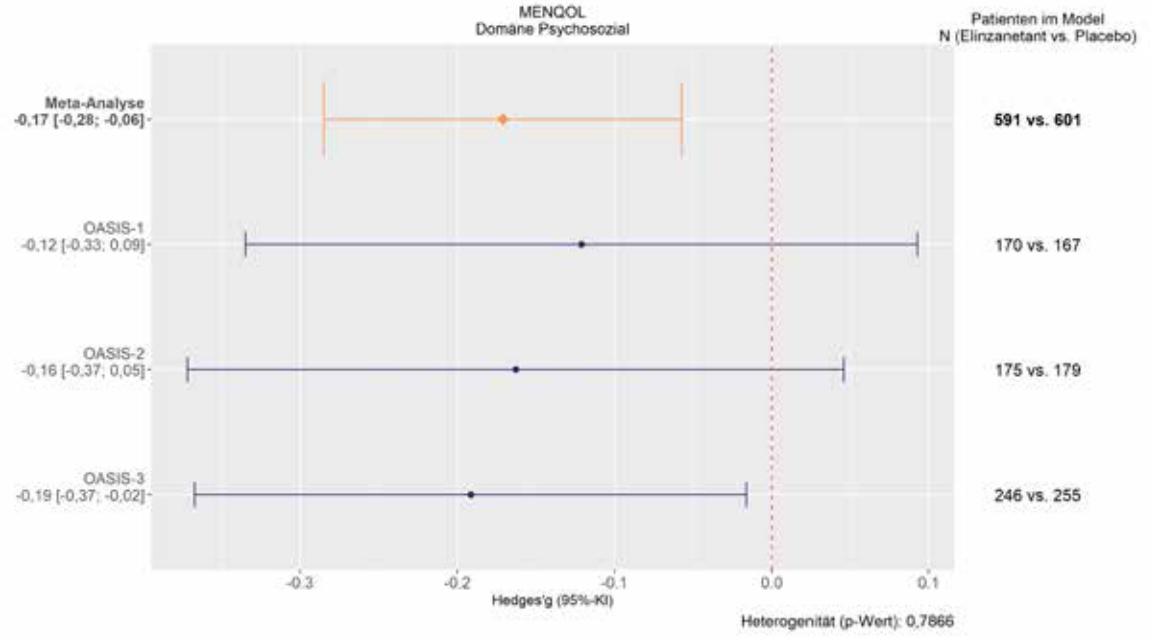

Abbildung 91: Forest-Plot der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

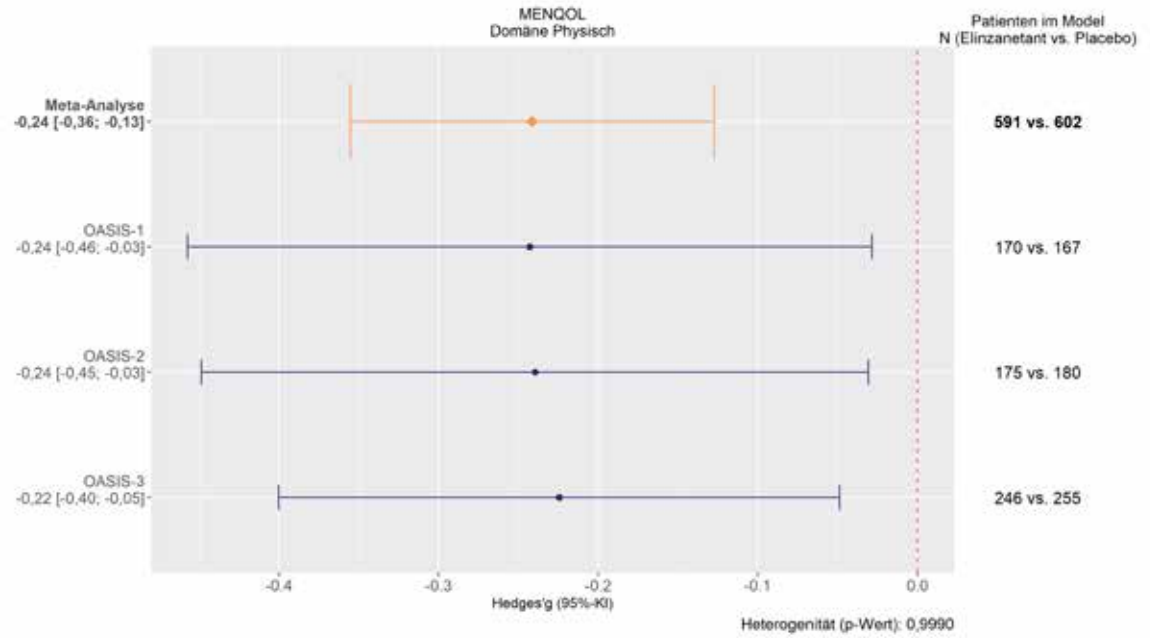

Abbildung 92: Forest-Plot der mittleren Veränderung der physischen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

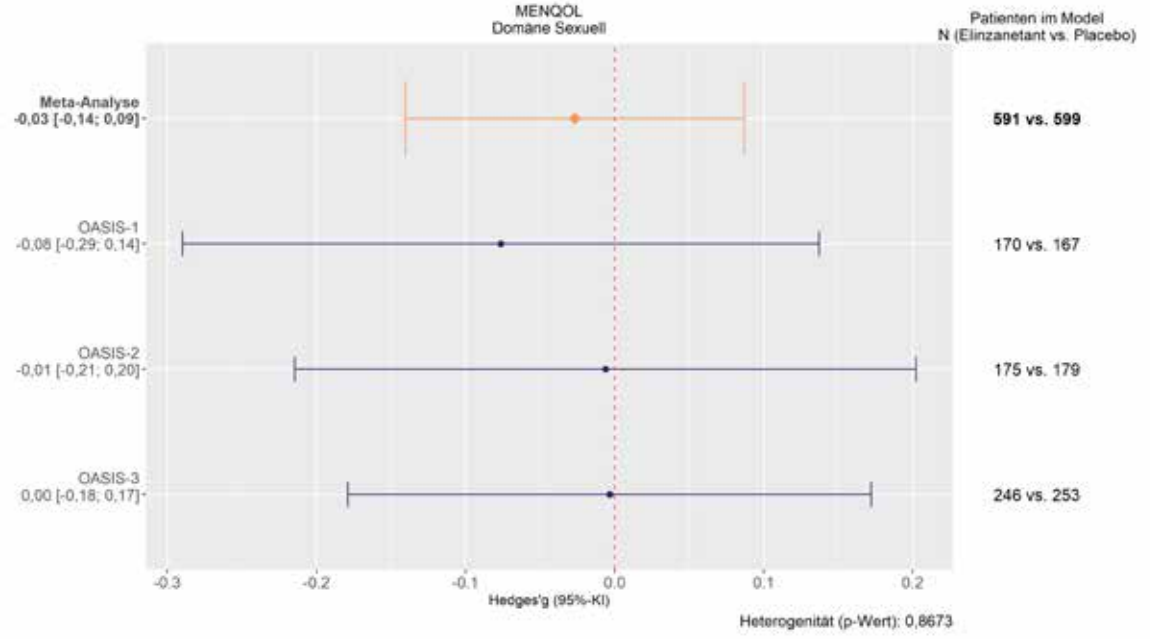

Abbildung 93: Forest-Plot der mittleren Veränderung der sexuellen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Darüber hinaus werden im Folgenden Verlaufskurven gezeigt. Diese zeigen jeweils eine kontinuierlich zunehmende mittlere Verbesserung des MENQOL-Gesamtscores bzw. der einzelnen Domänen unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. Die Verlaufskurven der einzelnen Studien sind in Anhang 4-G zu finden.

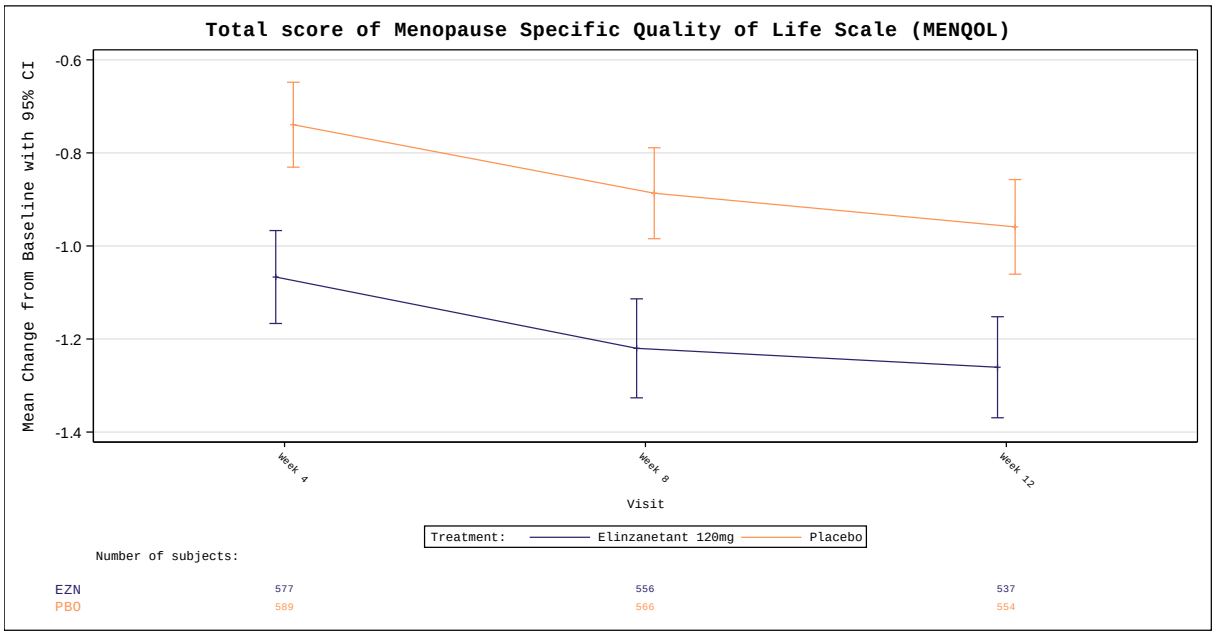

Abbildung 94: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des MENQOL-Gesamtscore bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

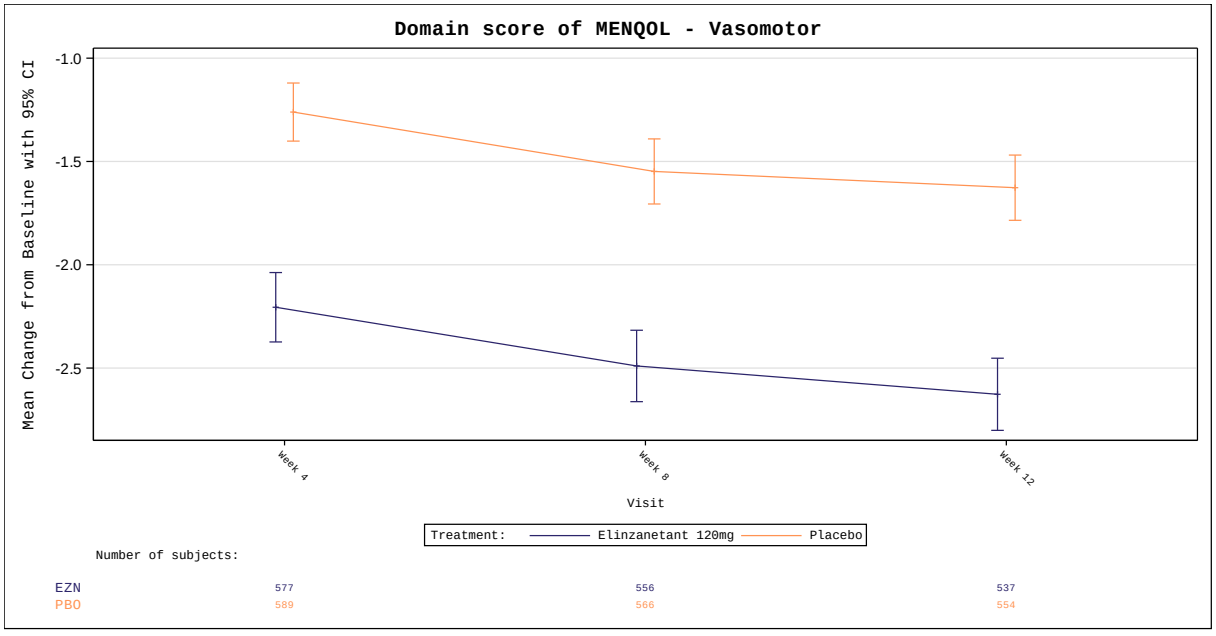

Abbildung 95: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

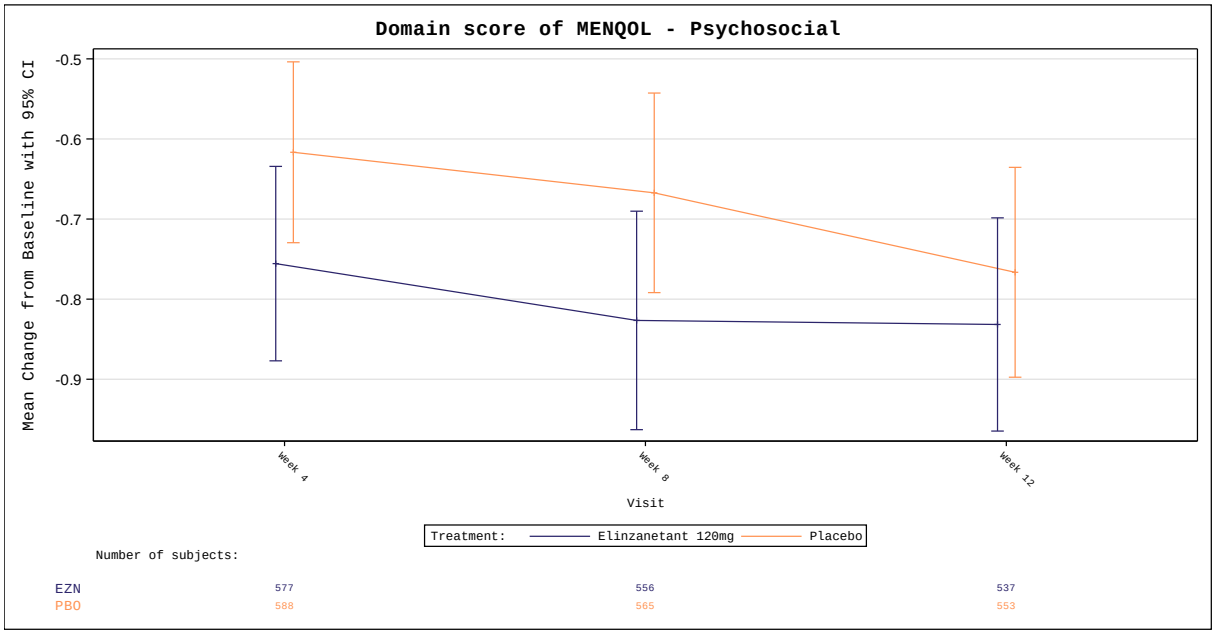

Abbildung 96: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

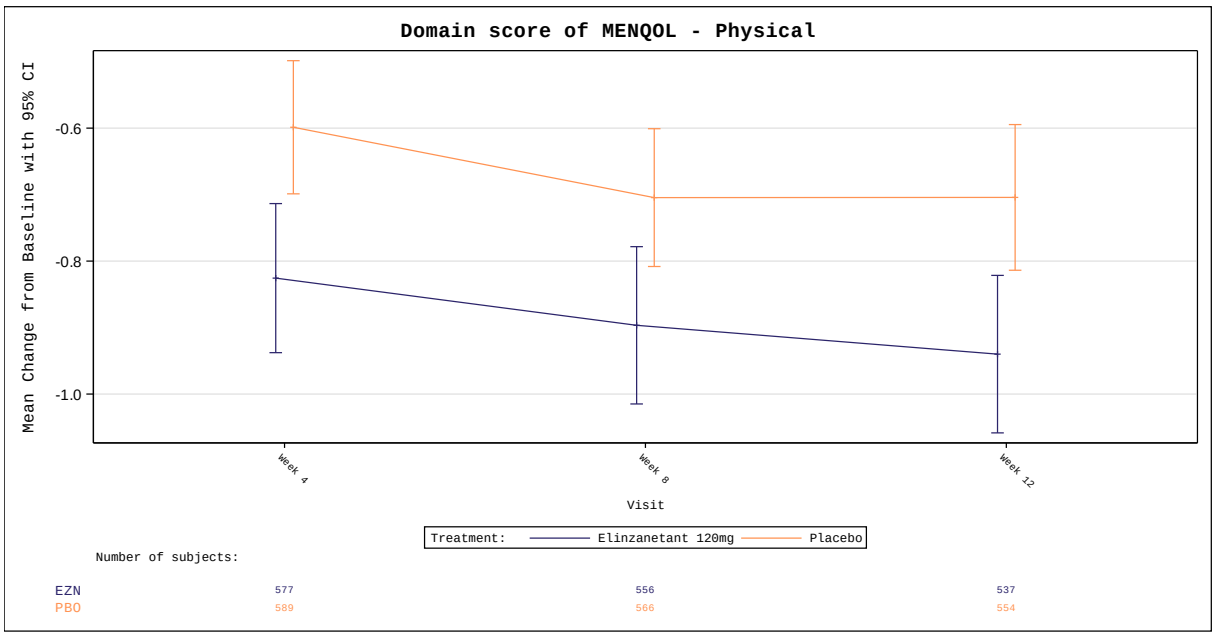

Abbildung 97: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der physischen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

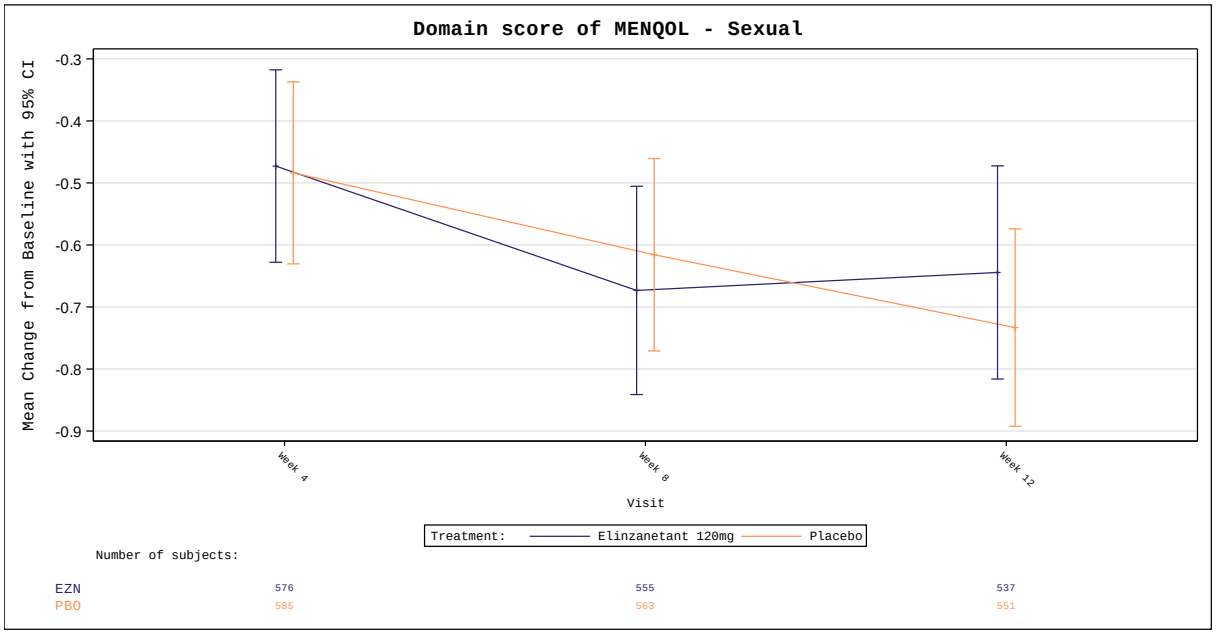

Abbildung 98: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der sexuellen Domäne im MENQOL bis zu Woche 12 (Meta-Analyse)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

Tabelle 4-92: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt MENQOL bis zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie OASIS-3	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores										
	262	4,10 (1,21)	246	-1,18 [-1,27; -1,09]	264	4,41 (1,37)	255	-0,88 [-0,97; -0,79]	-0,30 (0,07) [-0,43; -0,17] Hedges' g **-0,40 [-0,58; -0,22]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL										
	262	5,87 (1,61)	246	-2,45 [-2,60; -2,31]	264	6,10 (1,63)	255	-1,63 [-1,78; -1,49]	-0,82 (0,10) [-1,02; -0,61] Hedges' g **-0,70 [-0,88; -0,52]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL										
	262	3,10 (1,76)	246	-0,79 [-0,90; -0,69]	264	3,45 (1,87)	255	-0,63 [-0,73; -0,52]	-0,17 (0,07) [-0,31; -0,02] Hedges' g -0,20 [-0,38; -0,03]	**0,0244**
Mittlere Veränderung der physischen Domäne des MENQOL										
	262	3,72 (1,40)	246	-0,86 [-0,96; -0,75]	264	4,04 (1,53)	255	-0,65 [-0,75; -0,55]	-0,21 (0,07) [-0,35; -0,06] Hedges' g -0,26 [-0,43; -0,08]	**0,0045**

Studie OASIS-3	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL										
	262	3,70 (2,21)	246	-0,63 [-0,77; -0,50]	262	4,04 (2,34)	253	-0,60 [-0,73; -0,47]	-0,03 (0,10) [-0,23; 0,16] Hedges' g -0,03 [-0,21; 0,14]	0,7235

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

Die durchgeführte Auswertung in der Studie OASIS-3 hinsichtlich der mittleren Veränderung im MENQOL-Gesamtscore bis zu Woche 52 zeigt einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI]: -0,40 [-0,58; -0,22]).** Auch hinsichtlich der vasomotorischen Domäne zeigt sich bis zu Woche 52 ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant (Hedges' g [95%-KI] -0,70 [-0,88; -0,52]).** In Bezug auf die psychosoziale und physische Domänen im MENQOL zeigen sich statisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten für Elinzanetant, die jedoch nach Hedges' g nicht klinisch relevant sind. Die Auswertung hinsichtlich der sexuellen Domäne zeigt ausschließlich einen numerischen Vorteil für Elinzanetant.

Auch die folgenden Verlaufskurven über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie OASIS-3 zeigen jeweils eine kontinuierlich zunehmende mittlere Abnahme und somit Verbesserung des MENQOL-Gesamtscores bzw. der einzelnen Domänen unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm. Es ist deutlich erkennbar, dass die stärkste mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores und der einzelnen Domänen innerhalb der ersten Wochen erzielt wird. Die Ergebnisse zu Woche 50 bestätigen die Ergebnisse zu Woche 12 und zeigen einen anhaltenden Behandlungseffekt.

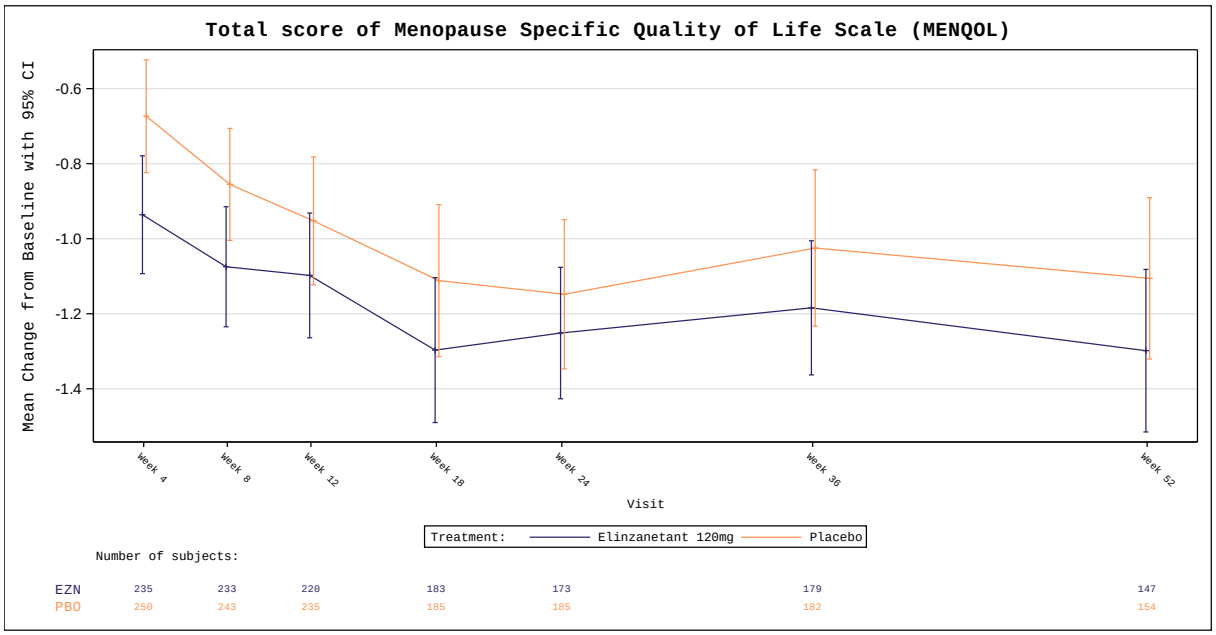

Abbildung 99: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des MENQOL-Gesamtscore bis zu Woche 52 (OASIS-3)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

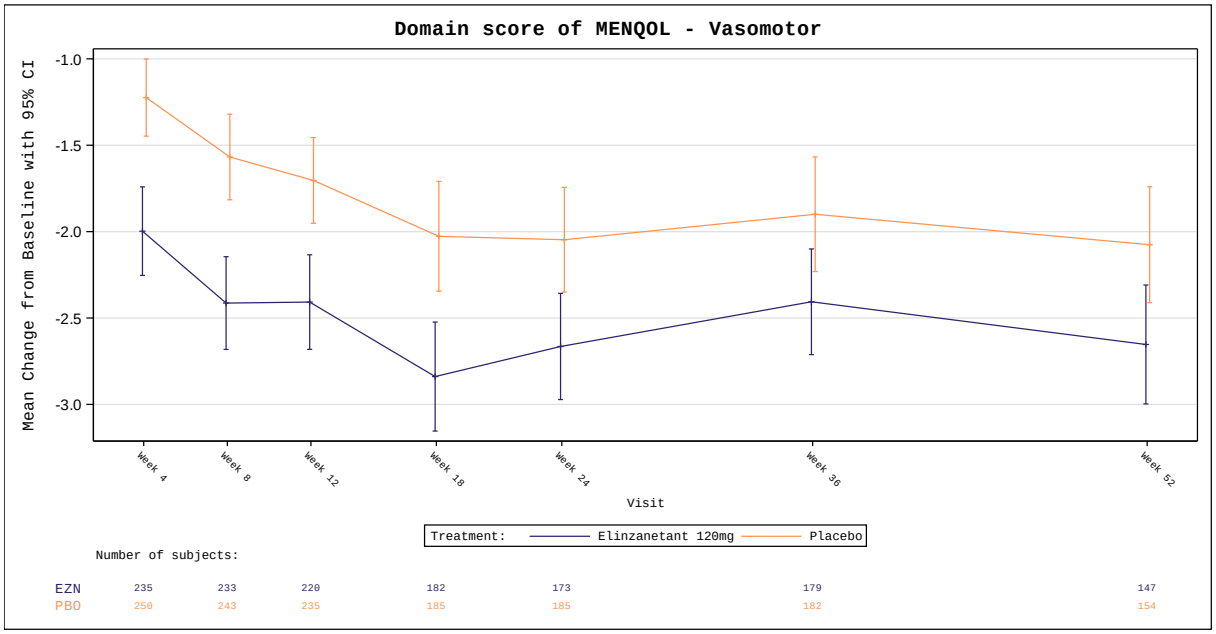

Abbildung 100: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL bis zu Woche 52 (OASIS-3)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

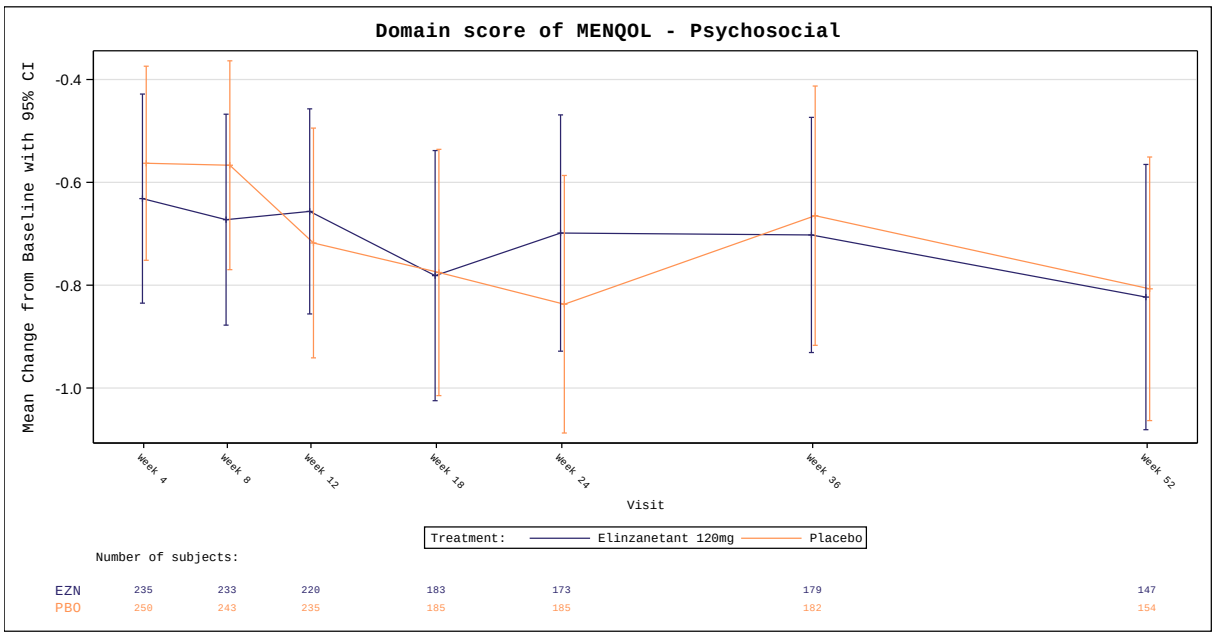

Abbildung 101: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL bis zu Woche 52 (OASIS-3)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

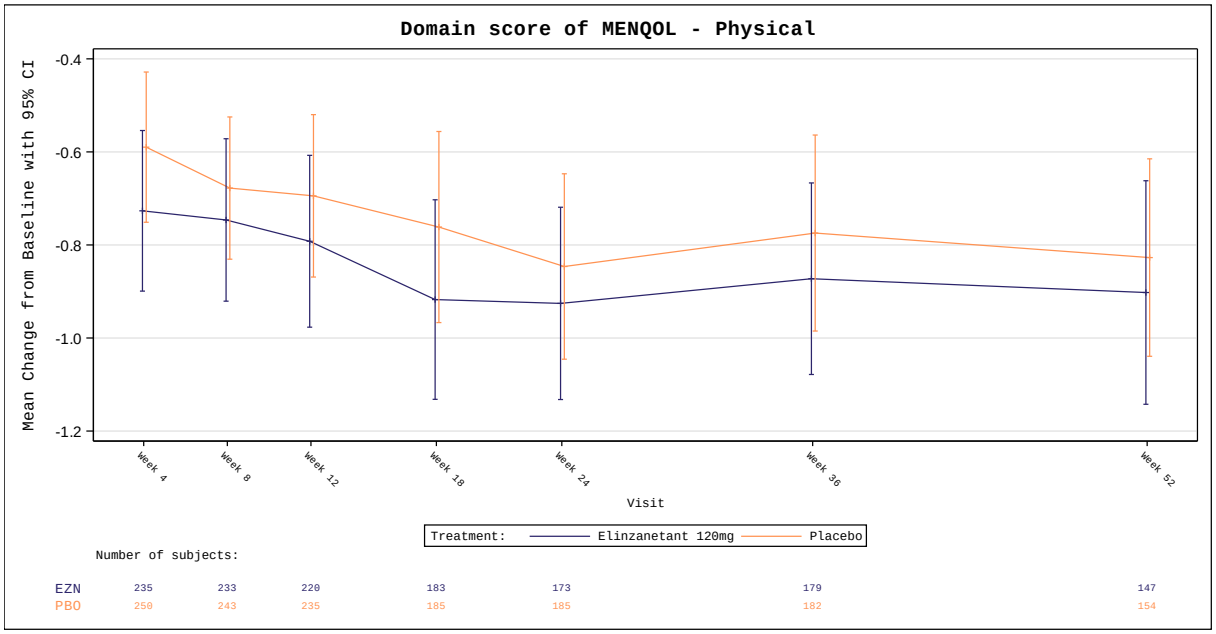

Abbildung 102: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der physischen Domäne des MENQOL bis zu Woche 52 (OASIS-3)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

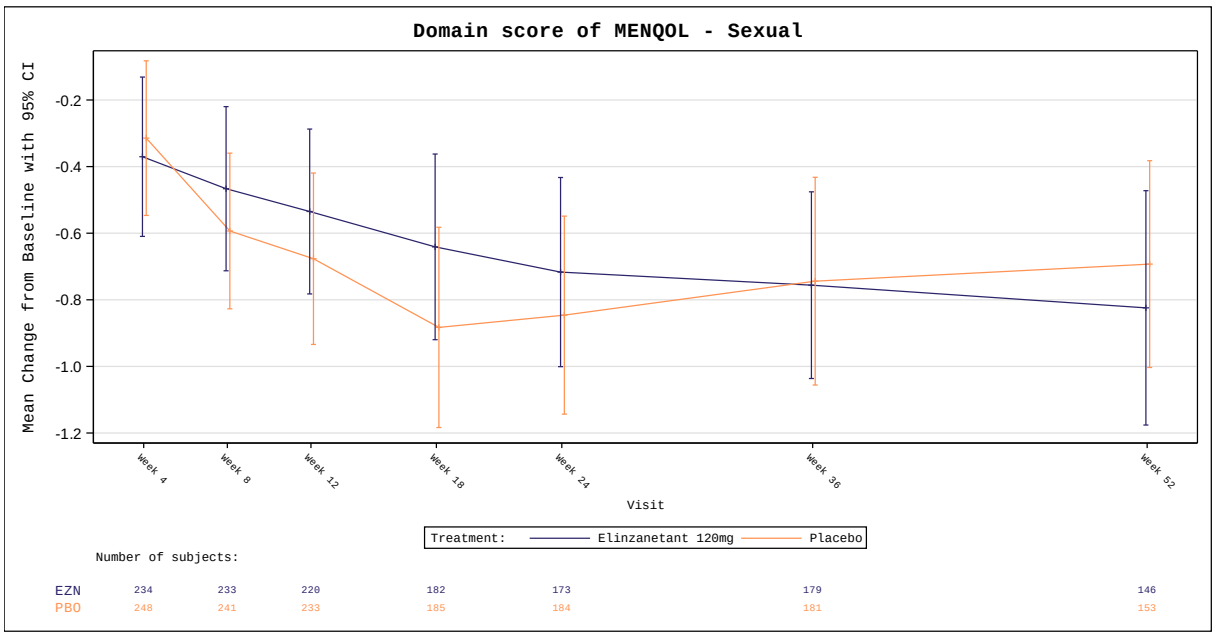

Abbildung 103: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL bis zu Woche 52 (OASIS-3)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

Im Folgenden sind die Ergebnisse des MENQOL-I für die Studie SWITCH-1 dargestellt.

Tabelle 4-93: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt MENQOL-I bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1)

Studie SWITCH-1	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung des MENQOL-I-Gesamtscores										
	51	4,17 (1,13)	51	-1,39 [-1,62; -1,17]	46	4,00 (1,06)	46	-0,58 [-0,82; -0,34]	-0,81 (0,17) [-1,14; -0,49] Hedges' g **-0,99 [-1,41; -0,57]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL-I										
	51	7,09 (1,03)	51	-2,55 [-2,93; -2,17]	46	7,36 (0,65)	46	-1,38 [-1,79; -0,98]	-1,16 (0,28) [-1,72; -0,60] Hedges' g **-0,84 [-1,26; -0,42]**	**<0,0001**
Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL-I										
	51	3,16 (1,75)	51	-1,06 [-1,35; -0,77]	46	2,70 (1,51)	46	-0,35 [-0,66; -0,04]	-0,71 (0,21) [-1,14; -0,29] Hedges' g **-0,67 [-1,08; -0,26]**	**0,0013**
Mittlere Veränderung der physischen Domäne des MENQOL-I										
	51	3,07 (1,24)	51	-1,01 [-1,21; -0,81]	46	2,99 (1,31)	46	-0,29 [-0,50; -0,07]	-0,72 (0,15) [-1,01; -0,43] Hedges' g **-1,00 [-1,43; -0,58]**	**<0,0001**

Studie SWITCH-1	Elinzanetant				Placebo				Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	N	Baseline MW (SD)	n	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI] Hedges' g [95%-KI]	p-Wert[a]
Mittlere Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL-I										
	51	3,35 (2,30)	51	-0,95 [-1,29; -0,60]	46	2,97 (2,14)	46	-0,30 [-0,67; 0,07]	-0,65 (0,26) [-1,15; -0,14] Hedges' g -0,51 [-0,91; -0,10]	**0,0133**

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

Die durchgeführten Auswertungen der mittleren Veränderung im MENQOL-I-Gesamtscore und in den einzelnen Domänen zeigen jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant gegenüber dem Kontrollarm. Mit Ausnahme der sexuellen Domäne zeigen der MENQOL-I-Gesamtscore und die weiteren Domänen einen **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungseffekt (Hedges' g [95%-KI] des MENQOL-I-Gesamtscores: -0,99 [-1,41; -0,57]; Hedges' g [95%-KI] der vasomotorischen Domäne: -0,84 [-1,26; -0,42]; Hedges' g [95%-KI] der psychosozialen Domäne -0,67 [-1,08; -0,26] und Hedges' g [95%-KI] der physischen Domäne: -1,00 [-1,43; -0,58]).**

Auch die folgenden Verlaufskurven über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie SWITCH-1 zeigen jeweils eine kontinuierlich zunehmende mittlere Abnahme des MENQOL-I-Gesamtscores bzw. der einzelnen Domänen unter Elinzanetant im Vergleich zum Kontrollarm.

Abbildung 104: Verlaufskurve der mittleren Veränderung des MENQOL-I- Gesamtscore bis zu Woche 16 (SWITCH-1)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

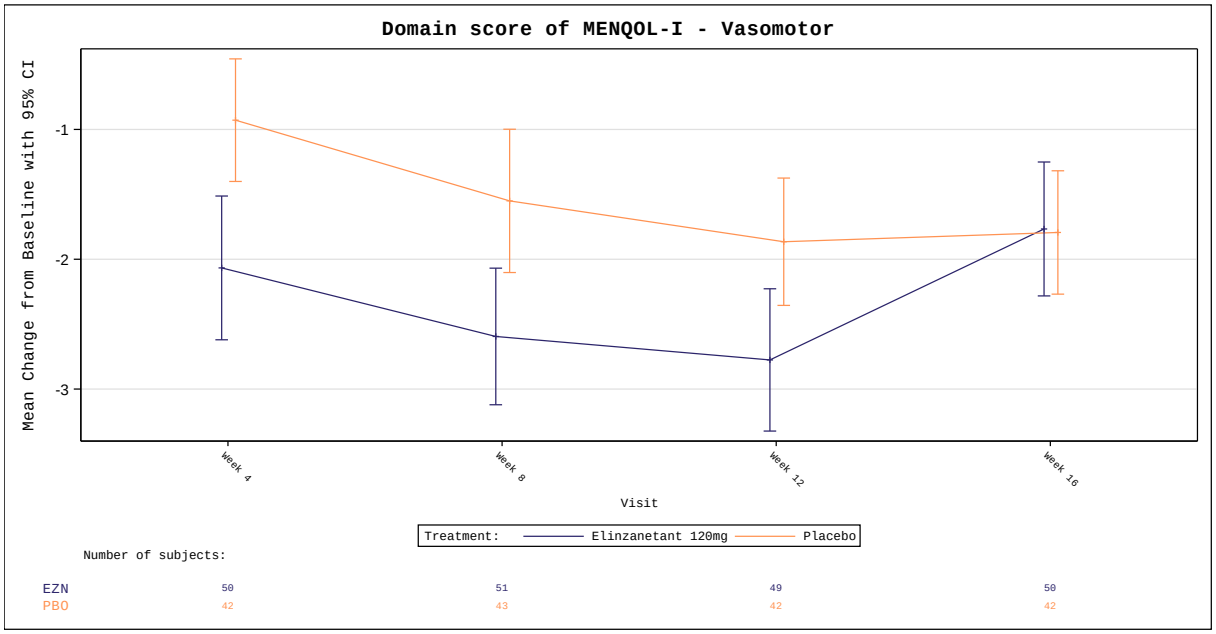

Abbildung 105: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der vasomotorischen Domäne des MENQOL-I bis zu Woche 16 (SWITCH-1)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

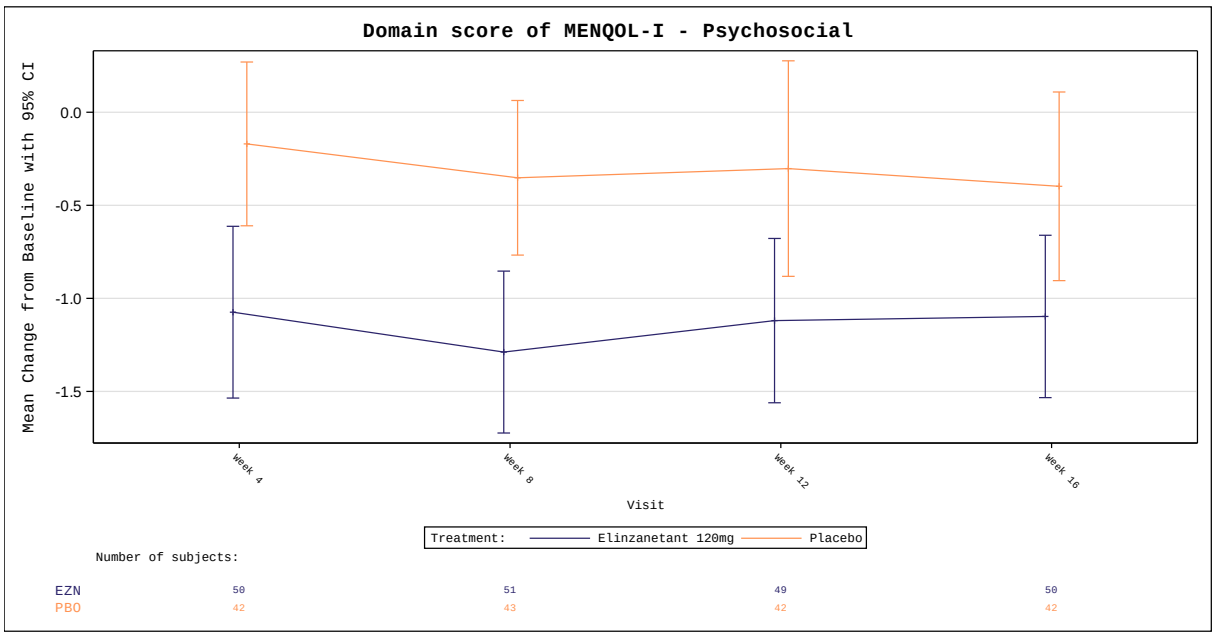

Abbildung 106: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der psychosozialen Domäne des MENQOL-I bis zu Woche 16 (SWITCH-1)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

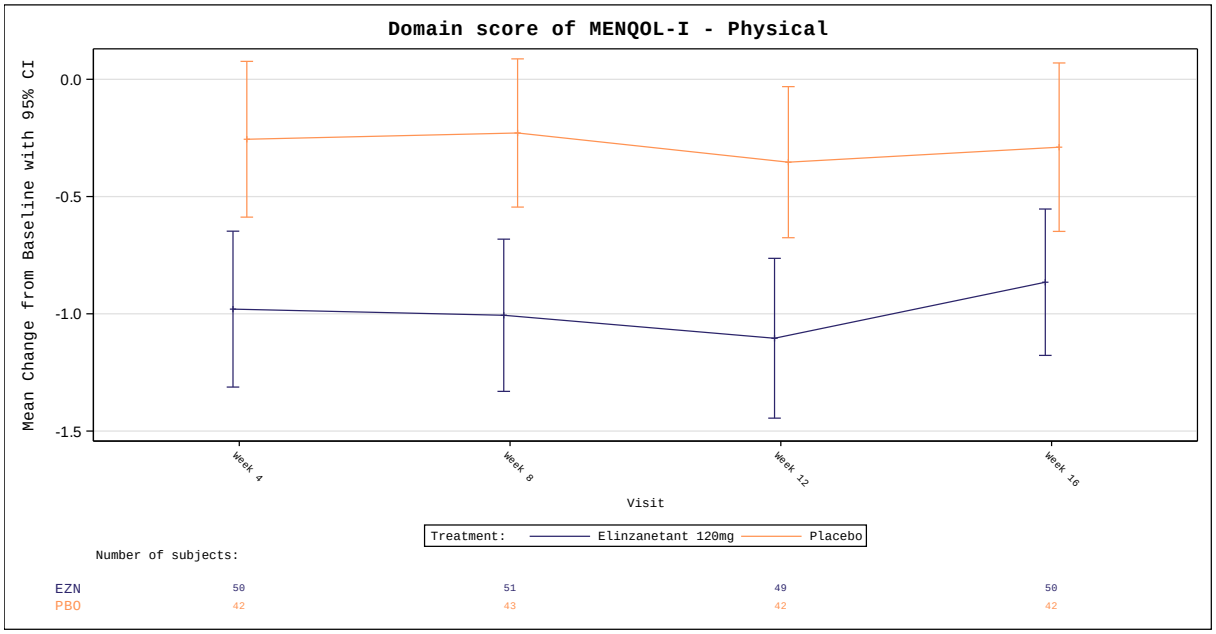

Abbildung 107: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der physischen Domäne des MENQOL-I bis zu Woche 16 (SWITCH-1)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

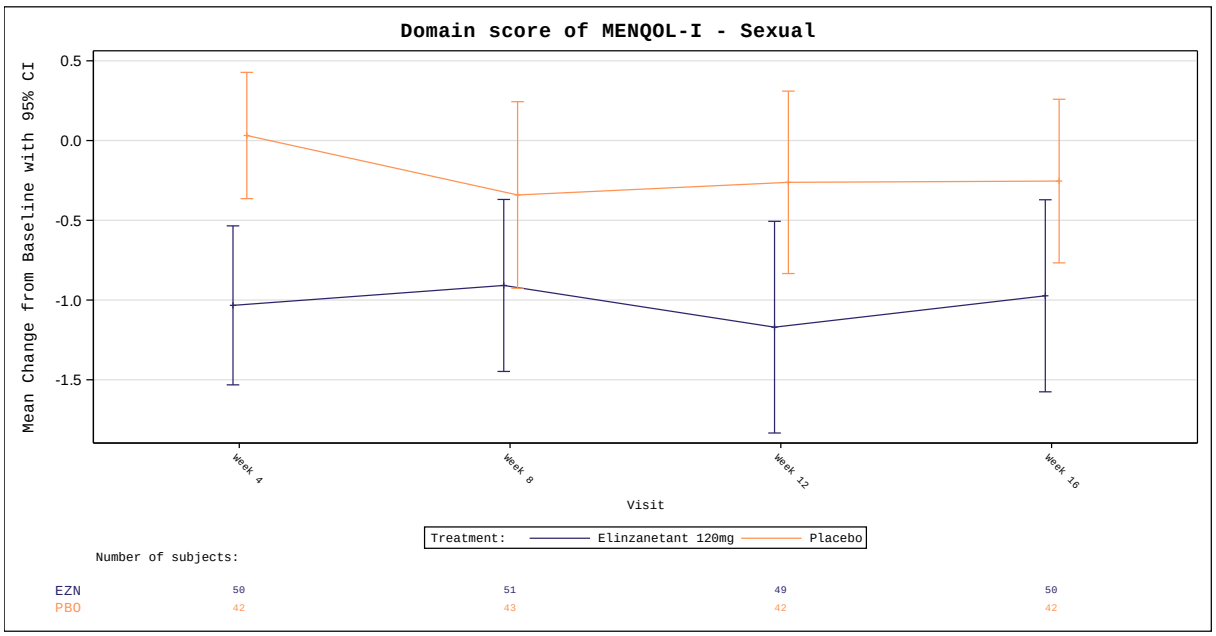

Abbildung 108: Verlaufskurve der mittleren Veränderung der sexuellen Domäne des MENQOL-I bis zu Woche 16 (SWITCH-1)
MENQOL: Menopausen-spezifische Lebensqualität

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

Der Endpunkt MENQOL wurde in den Studien OASIS-1, OASIS-2 und in der OASIS-3 erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien auf Basis des FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3. Für den Endpunkt MENQOL-I wurde lediglich die Studie SWICH-1 herangezogen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit und Sicherheit – RCT

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

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
SWITCH-1	Unerwünschte Ereignisse (UE) UE wurden operationalisiert als Ereignisse, die während der Behandlung ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Dosis der Studienmedikation sowie 14 Tage danach auftraten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 21.1 kodiert. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde durch den Prüfarzt bewertet und als Ereignisse, die die normalen Alltagsaktivitäten verhindern, eingestuft. Schwerwiegende UE wurden als folgende Ereignisse definiert: · die zum Tod führten, · die lebensbedrohlich waren, · die einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderten,

Studie	Operationalisierung
	· die zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führten, · eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler, · andere (invasive oder maligne Krebserkrankungen, intensive Behandlungen wegen allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasien, Krämpfe oder die Entwicklung einer Interventionsabhängigkeit oder eines Interventionsmissbrauchs). Folgende Gruppierungen von Ereignissen bzw. Ereignisse werden im Folgenden betrachtet: · Gesamtraten UE o Jegliche UE o Schwere UE o Schwerwiegende UE (SUE) o UE, die zum Therapieabbruch führten o UE, die zum Tod führten · Häufige UE nach SOC und PT o UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patientinnen in einem Studienarm oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind o Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patientinnen in einem Studienarm oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind o SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patientinnen in einem Studienarm oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind o UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten, nach SOC und PT (deskriptiv) Zusätzliche UE-Analysen: o Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte bis Woche 12 o Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit bis Woche 12 Die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten, werden zusätzlich noch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (PT Östrogenmangel, PT menopausale Symptome, PT nächtliche Schweißausbrüche, PT Hitzegefühl, PT Hitzewallung und PT Wärmegefühl) als Sensitivitätsanalyse berichtet. <u>Analyse</u>: Der Endpunkt UE ist je Gruppierung von Ereignissen bzw. Ereignis bis Woche 12 operationalisiert als Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis während des Erhebungszeitraums. Die Auswertung erfolgte durch eine binäre Analyse auf Basis der SAF-Population[a] (alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments bekommen haben). Der Behandlungseffekt wurde unter Anwendung GLM geschätzt. Zur Berechnung wurde entweder die Mantel-Haenszel-Methode oder die Logit-Methode verwendet (im Fall von 0 Ereignissen). Die Ergebnisse wurden als RR, OR und RD dargestellt, jeweils mit 95%-KI und p-Werten, berechnet durch den Wald-Test.

Studie	Operationalisierung
	Die Ereigniszeit-Analysen wurden anhand eines nach dem Faktor Region adjustierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde anhand des HR und zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt. Eine grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
OASIS-1	Analog zur SWITCH-1, UE wurden gemäß MedDRA Version 26.1 kodiert.
OASIS-2	Analog zur SWITCH-1, UE wurden gemäß MedDRA Version 26.0 kodiert
OASIS-3	Analog zur SWITCH-1, UE wurden gemäß MedDRA Version 26.1 kodiert. UE werden zusätzlich während der gesamten randomisierten 52-wöchigen Behandlungsphase analysiert analog zu den Analysen zu Woche 12.
NIRVANA	Analog zur SWITCH-1, UE wurden gemäß MedDRA Version 27.1 kodiert.

a: Die SAF-Population umfasst Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SWITCH-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OASIS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NIRVANA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-95 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkte zu der Dimension Verträglichkeit und Sicherheit, operationalisiert anhand der UE-Gesamtraten, stellen in allen Studien etablierte klinische Sicherheitsendpunkte dar, dessen Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung standardisiert gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) erfolgte.

Die Patientinnen und die behandelnden Personen in jeder Studie waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem SAF, welches alle eingeschlossenen Patientinnen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
Jegliche UE								
Meta-Analyse[b]	811	407 (50,2)	802	350 (43,6)	1,15 [1,03; 1,27]	1,30 [1,07; 1,58]	0,06 [0,02; 0,11]	**0,0092**
SWITCH-1	52	30 (57,7)	47	25 (53,2)	1,08 [0,76; 1,55]	1,20 [0,54; 2,66]	0,05 [-0,15; 0,24]	0,6539
OASIS-1	199	102 (51,3)	194	94 (48,5)	1,06 [0,87; 1,29]	1,12 [0,75; 1,66]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,5788
OASIS-2	201	89 (44,3)	199	76 (38,2)	1,16 [0,92; 1,47]	1,29 [0,86; 1,92]	0,06 [-0,04; 0,16]	0,2177
OASIS-3	313	167 (53,4)	314	131 (41,7)	1,28 [1,08; 1,51]	1,60 [1,17; 2,19]	0,12 [0,04; 0,19]	**0,0038**
NIRVANA	55	22 (40,0)	55	25 (45,5)	0,88 [0,57; 1,36]	0,80 [0,38; 1,71]	-0,05 [-0,24; 0,13]	0,5640
Schwere UE								
Meta-Analyse[b]	811	22 (2,7)	802	24 (3,0)	0,90 [0,51; 1,60]	0,90 [0,50; 1,62]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,7237
SWITCH-1	52	2 (3,8)	47	1 (2,1)	1,81 [0,17; 19,30]	1,84 [0,16; 20,98]	0,02 [-0,05; 0,08]	0,6241
OASIS-1	199	6 (3,0)	194	8 (4,1)	0,73 [0,26; 2,07]	0,72 [0,25; 2,12]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,5551
OASIS-2	201	7 (3,5)	199	5 (2,5)	1,39 [0,45; 4,29]	1,40 [0,44; 4,49]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5715
OASIS-3	313	7 (2,2)	314	10 (3,2)	0,70 [0,27; 1,82]	0,70 [0,26; 1,85]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,4673
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	1 (1,8)	0,33 [0,01; 8,01]	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,4982
SUE								
Meta-Analyse[b]	811	9 (1,1)	802	8 (1,0)	1,11 [0,43; 2,86]	1,11 [0,43; 2,90]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8273
SWITCH-1	52	0 (0,0)	47	1 (2,1)	0,30 [0,01; 7,24]	0,30 [0,01; 7,43]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,4599
OASIS-1	199	4 (2,0)	194	2 (1,0)	1,95 [0,36; 10,52]	1,97 [0,36; 10,88]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,4376
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	1 (0,5)	0,99 [0,06; 15,72]	0,99 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9943
OASIS-3	313	4 (1,3)	314	3 (1,0)	1,34 [0,30; 5,93]	1,34 [0,30; 6,05]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7018

Studie	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	2 (3,6)	0,20 [0,01; 4,07]	0,19 [0,01; 4,11]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,2952
UE, die zum Therapieabbruch führten								
Meta-Analyse[b]	811	62 (7,6)	802	29 (3,6)	2,12 [1,38; 3,25]	2,22 [1,41; 3,48]	0,04 [0,02; 0,06]	**0,0006**
SWITCH-1	52	0 (0,0)	47	1 (2,1)	0,30 [0,01; 7,24]	0,30 [0,01; 7,43]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,4599
OASIS-1	199	17 (8,5)	194	13 (6,7)	1,27 [0,64; 2,55]	1,30 [0,61; 2,76]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,4932
OASIS-2	201	13 (6,5)	199	4 (2,0)	3,22 [1,07; 9,70]	3,37 [1,08; 10,52]	0,04 [0,01; 0,08]	**0,0379**
OASIS-3	313	30 (9,6)	314	9 (2,9)	3,34 [1,61; 6,93]	3,59 [1,68; 7,70]	0,07 [0,03; 0,10]	**0,0012**
NIRVANA	55	2 (3,6)	55	2 (3,6)	1,00 [0,15; 6,85]	1,00 [0,14; 7,36]	0,00 [-0,07; 0,07]	>0,9999
UE, die zum Tod führten								
Meta-Analyse[b]	811	0 (0,0)	802	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA
SWITCH-1	52	0 (0,0)	47	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA
OASIS-2	201	0 (0,0)	199	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA

a: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.
b: Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bei der Betrachtung der Gesamtraten an jeglichen UE zeigt sich in der Meta-Analyse bei homogener Datenlage bis Woche 12 zwischen den beiden Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (50,2% vs. 43,6, RR [95%-KI]: 1,15 [1,03; 1,27]; p-Wert: 0,0092). Betrachtet man allerdings die Gesamtrate der schweren UE oder SUE ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Nur 22 von 811 (2,7%) Patientinnen im Elinzanetant-Arm und 24 von 802 (3,0%) Patientinnen im Kontrollarm berichteten von einem schweren UE. In der Meta-Analyse treten bis Woche 12 bei 9 von 811 Patientinnen (1,1%) ein SUE im Elinzanetant-Arm und bei 8 von 802 (1,0%) Patientinnen im Kontrollarm ein SUE auf. UE, die zum Therapieabbruch führten, treten in er Meta-Analyse insgesamt bei 62 von 811 (7,6%) Patientinnen im Elinzanetant-Arm und bei 29 von 802 (3,6%) Patientinnen im Kontrollarm auf. Die Gründe für die Abbrüche sind in Tabelle 4-106 dargestellt. Dieser Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,12 [1,38; 3,25]; p-Wert: 0,0006) zugunsten der Kontrolle. In keiner der Studien trat ein UE auf, das zum Tod führte.

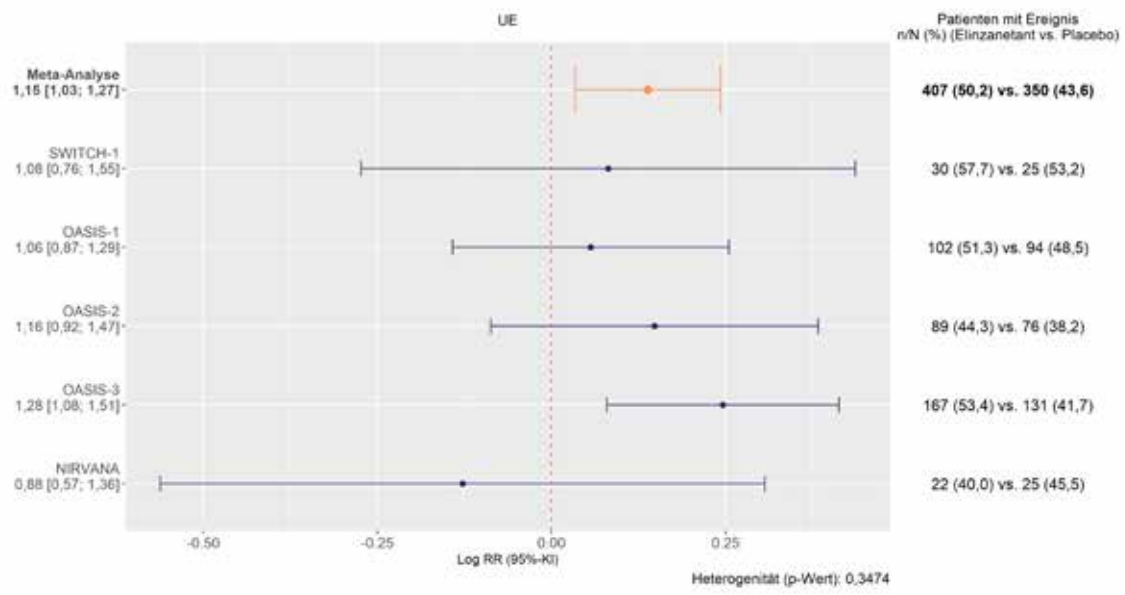

Abbildung 109: Forest-Plot der jeglichen UE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

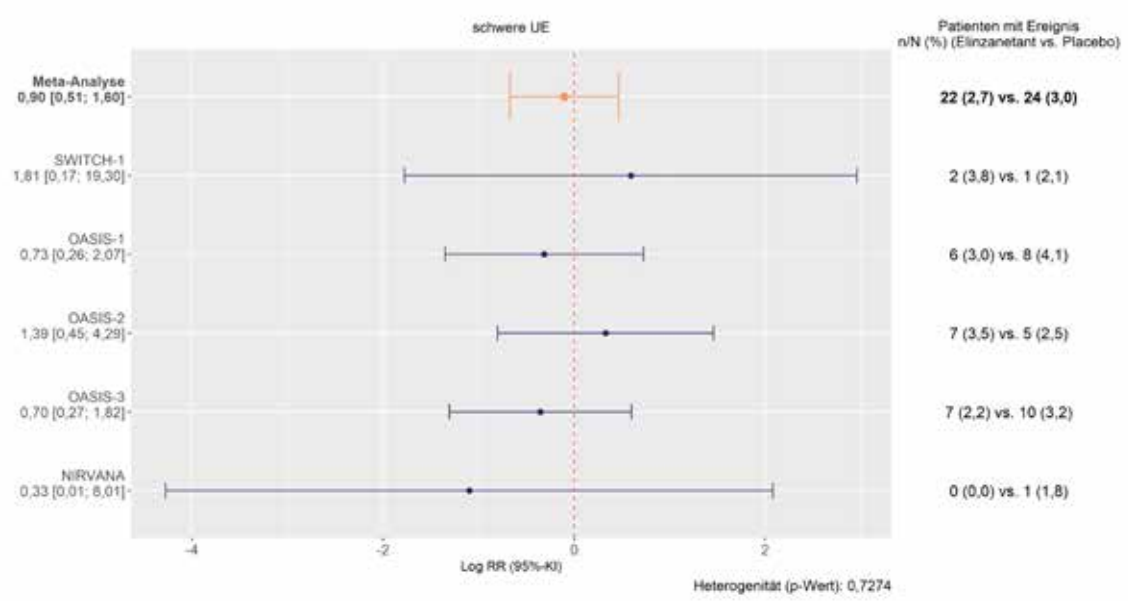

Abbildung 110: Forest-Plot der schwere UE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

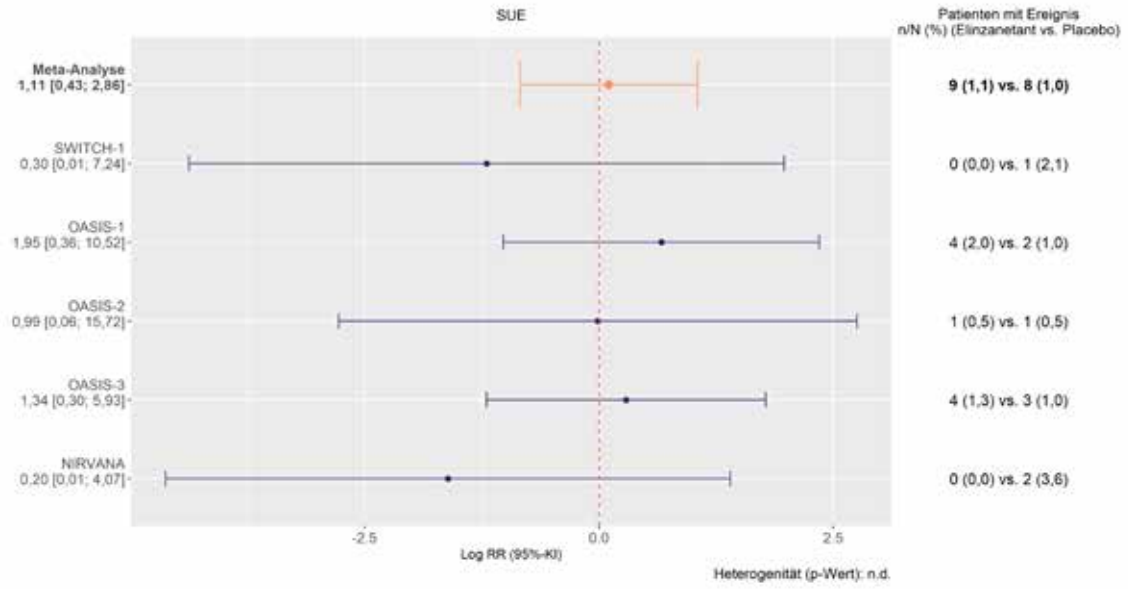

Abbildung 111: Forest-Plot der SUE bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

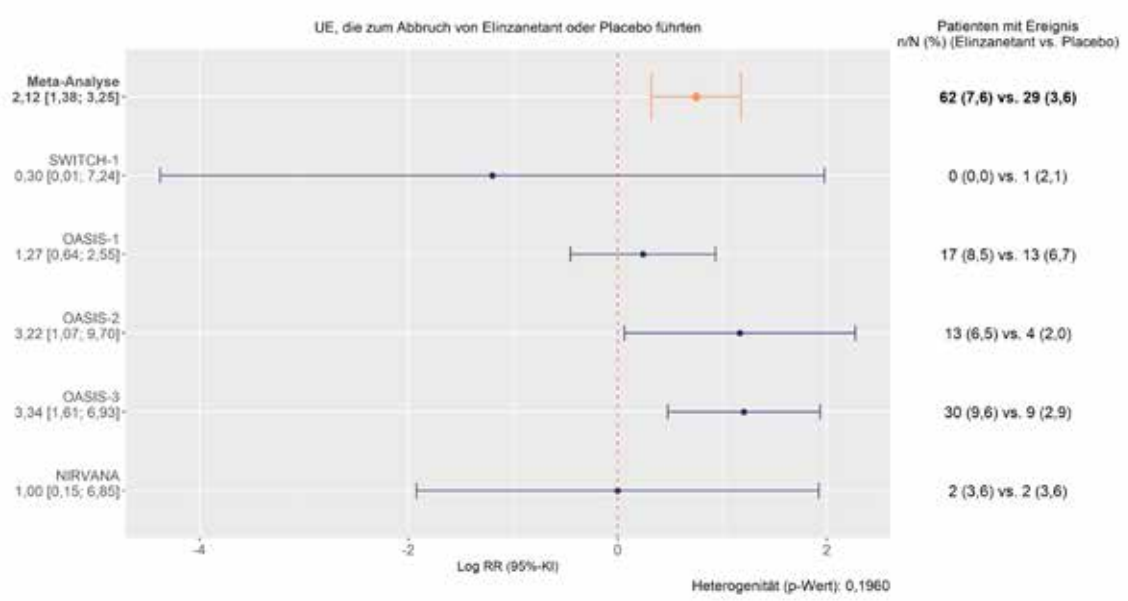

Abbildung 112: Forest-Plot der UE, die zum Therapieabbruch führten bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

Ergänzend wurden die UE, die zum Therapieabbruch führten mittels Ereigniszeit-Analyse ausgewertet.

Tabelle 4-97: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert[a]
Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	811	62 (7,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	802	29 (3,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,14 [1,38; 3,32]	**0,0007**
SWITCH-1	52	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	47	1 (2,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA
OASIS-1	199	17 (8,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	194	13 (6,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,25 [0,61; 2,57]	0,5467
OASIS-2	201	13 (6,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	199	4 (2,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,28 [1,07; 10,07]	**0,0375**
OASIS-3	313	30 (9,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	314	9 (2,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,42 [1,62; 7,21]	**0,0012**
NIRVANA	55	2 (3,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	55	2 (3,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,98 [0,14; 6,97]	0,9852

a: Der p-Wert bezieht sich auf das adjustierte Cox-Proportional-Hazards-Modell
b: Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Meta-Analyse der Ereigniszeit-Analyse (Tabelle 4-97) zeigt, dass Abbrüche hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftraten und bis zu 12 Wochen kaum weitere Ereignisse verzeichnet wurden (siehe Abbildung 114). Die Verlaufskurven der einzelnen Studien sind in Anhang 4-G zu finden.

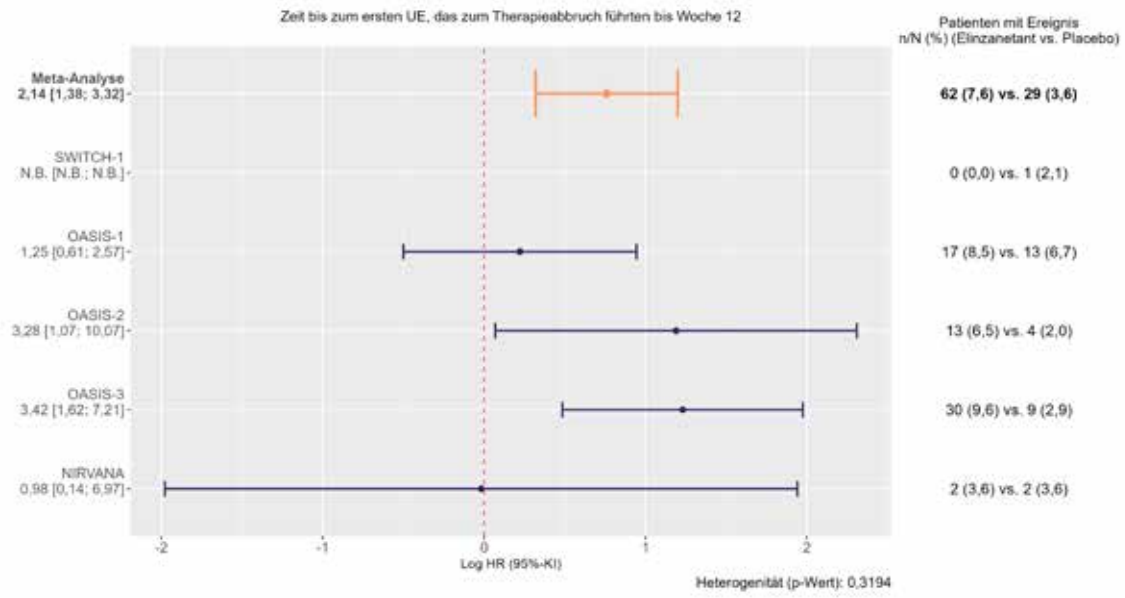

Abbildung 113: Forest-Plot für Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

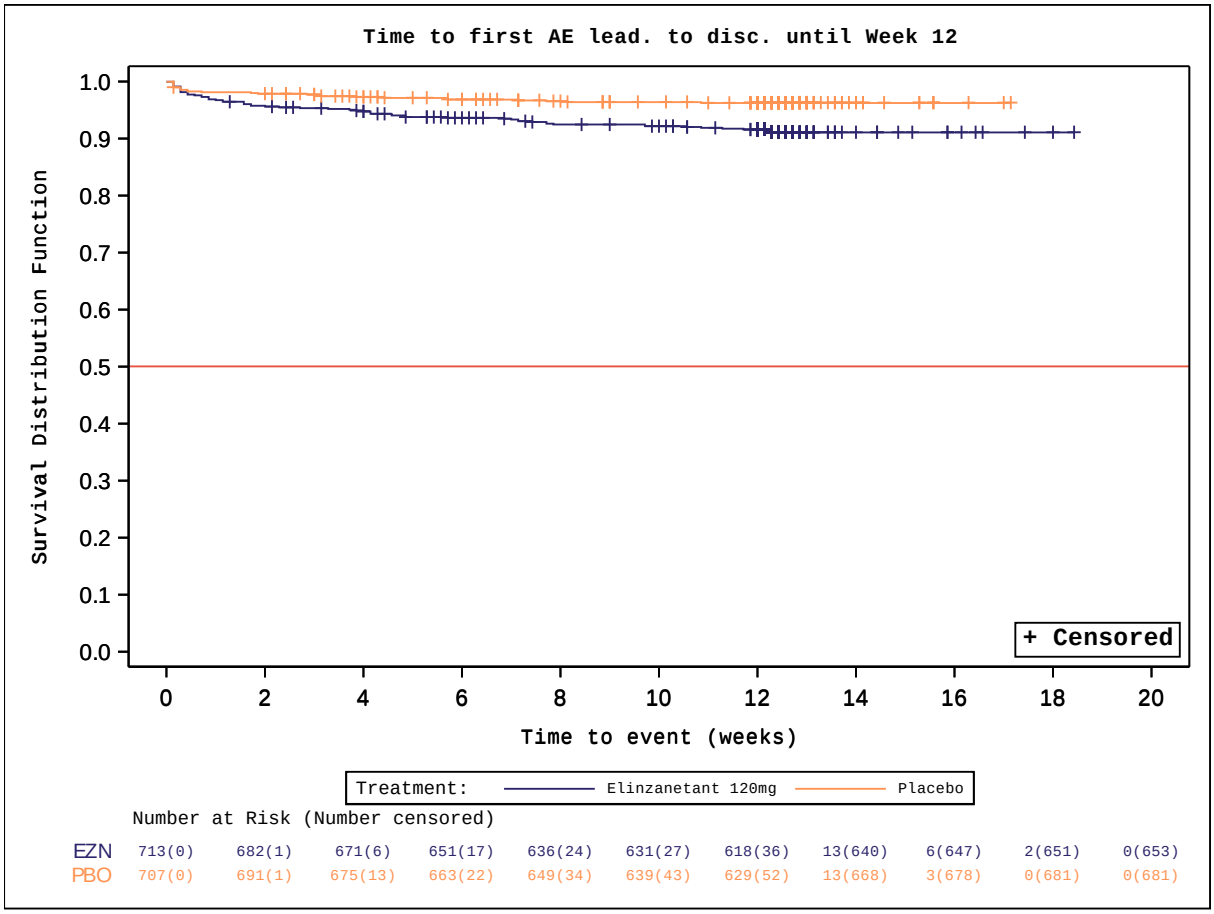

Abbildung 114: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte (Meta-Analyse)
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-98: Sensitivitätsanalyse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
Jegliche UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
Meta-Analyse[b]	811	407 (50,2)	802	350 (43,6)	1,15 [1,03; 1,27]	1,30 [1,07; 1,58]	0,06 [0,02; 0,11]	**0,0092**
SWITCH-1	52	30 (57,7)	47	25 (53,2)	1,08 [0,76; 1,55]	1,20 [0,54; 2,66]	0,05 [-0,15; 0,24]	0,6539
OASIS-1	199	102 (51,3)	194	94 (48,5)	1,06 [0,87; 1,29]	1,12 [0,75; 1,66]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,5788
OASIS-2	201	89 (44,3)	199	76 (38,2)	1,16 [0,92; 1,47]	1,29 [0,86; 1,92]	0,06 [-0,04; 0,16]	0,2177
OASIS-3	313	167 (53,4)	314	131 (41,7)	1,28 [1,08; 1,51]	1,60 [1,17; 2,19]	0,12 [0,04; 0,19]	**0,0038**
NIRVANA	55	22 (40,0)	55	25 (45,5)	0,88 [0,57; 1,36]	0,80 [0,38; 1,71]	-0,05 [-0,24; 0,13]	0,5640
Schwere UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
Meta-Analyse[b]	811	22 (2,7)	802	24 (3,0)	0,90 [0,51; 1,60]	0,90 [0,50; 1,62]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,7237
SWITCH-1	52	2 (3,8)	47	1 (2,1)	1,81 [0,17; 19,30]	1,84 [0,16; 20,98]	0,02 [-0,05; 0,08]	0,6241
OASIS-1	199	6 (3,0)	194	8 (4,1)	0,73 [0,26; 2,07]	0,72 [0,25; 2,12]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,5551
OASIS-2	201	7 (3,5)	199	5 (2,5)	1,39 [0,45; 4,29]	1,40 [0,44; 4,49]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5715
OASIS-3	313	7 (2,2)	314	10 (3,2)	0,70 [0,27; 1,82]	0,70 [0,26; 1,85]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,4673
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	1 (1,8)	0,33 [0,01; 8,01]	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,4982
SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
Meta-Analyse[b]	811	9 (1,1)	802	8 (1,0)	1,11 [0,43; 2,86]	1,11 [0,43; 2,90]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8273
SWITCH-1	52	0 (0,0)	47	1 (2,1)	0,30 [0,01; 7,24]	0,30 [0,01; 7,43]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,4599
OASIS-1	199	4 (2,0)	194	2 (1,0)	1,95 [0,36; 10,52]	1,97 [0,36; 10,88]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,4376
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	1 (0,5)	0,99 [0,06; 15,72]	0,99 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9943
OASIS-3	313	4 (1,3)	314	3 (1,0)	1,34 [0,30; 5,93]	1,34 [0,30; 6,05]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7018

Studie	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	2 (3,6)	0,20 [0,01; 4,07]	0,19 [0,01; 4,11]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,2952
UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
Meta-Analyse[b]	811	62 (7,6)	802	29 (3,6)	2,12 [1,38; 3,25]	2,22 [1,41; 3,48]	0,04 [0,02; 0,06]	**0,0006**
SWITCH-1	52	0 (0,0)	47	1 (2,1)	0,30 [0,01; 7,24]	0,30 [0,01; 7,43]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,4599
OASIS-1	199	17 (8,5)	194	13 (6,7)	1,27 [0,64; 2,55]	1,30 [0,61; 2,76]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,4932
OASIS-2	201	13 (6,5)	199	4 (2,0)	3,22 [1,07; 9,70]	3,37 [1,08; 10,52]	0,04 [0,01; 0,08]	**0,0379**
OASIS-3	313	30 (9,6)	314	9 (2,9)	3,34 [1,61; 6,93]	3,59 [1,68; 7,70]	0,07 [0,03; 0,10]	**0,0012**
NIRVANA	55	2 (3,6)	55	2 (3,6)	1,00 [0,15; 6,85]	1,00 [0,14; 7,36]	0,00 [-0,07; 0,07]	1,0000

a: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.
b: Patientinnen in der Studie Nirvana, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie OASIS-3	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
Jegliche UE								
	313	219 (70,0)	314	192 (61,1)	1,14 [1,02; 1,28]	1,48 [1,06; 2,06]	0,09 [0,01; 0,16]	**0,0207**
Schwere UE								
	313	23 (7,3)	314	20 (6,4)	1,15 [0,65; 2,06]	1,17 [0,63; 2,17]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,6281
SUE								
	313	13 (4,2)	314	6 (1,9)	2,17 [0,84; 5,65]	2,22 [0,83; 5,93]	0,02 [-0,00; 0,05]	0,1109
UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten								
	313	39 (12,5)	314	13 (4,1)	3,01 [1,64; 5,53]	3,30 [1,72; 6,30]	0,08 [0,04; 0,13]	**0,0004**
UE, die zum Tod führten								
	313	0 (0,0)	314	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA

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

In der Studie OASIS-3 berichteten während der 52-wöchigen Studiendauer 219 von 313 Patientinnen (70,0%) im Elinzanetant-Arm und 192 von 314 Patientinnen (61,1%) im Kontrollarm über mindestens ein UE. Dieser Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten des Kontrollarms (RR [95%-KI]: 1,14 [1,02; 1,28]; p-Wert: 0,0207). Schwere (7,3% vs. 6,4%) oder schwerwiegende UE (4,2% vs. 1,9%) traten nur bei sehr wenigen Patientinnen auf und der Behandlungsunterschied ist für diese UE nicht statistisch signifikant. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 12,5% der Patientinnen im Elinzanetant-Arm und bei 4,1% der Patientinnen im Kontrollarm auf. Die Gründe für die Therapieabbrüche sind in Tabelle 4-107 dargestellt. Dieser Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 3,01 [1,64; 5,53]; p-Wert: 0,0004) zugunsten des Kontrollarms. In der Studie OASIS-3 traten keine UE auf, die zum Tod führten.

Tabelle 4-100: Ereigniszeit-Analyse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie OASIS-3	**Elinzanetant**			**Placebo**			**Elinzanetant vs. Kontrolle**	
	N	**n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte								
	313	39 (12,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	314	13 (4,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,09 [1,65; 5,78]	0,0004
a: Der p-Wert bezieht sich auf das adjustierte Cox-Proportional-Hazards-Modell								

Die Ereigniszeit-Analyse (Tabelle 4-100) zeigt, dass Abbrüche hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftraten und bis zu 52 Wochen kaum weitere Ereignisse verzeichnet wurden (siehe Abbildung 115).

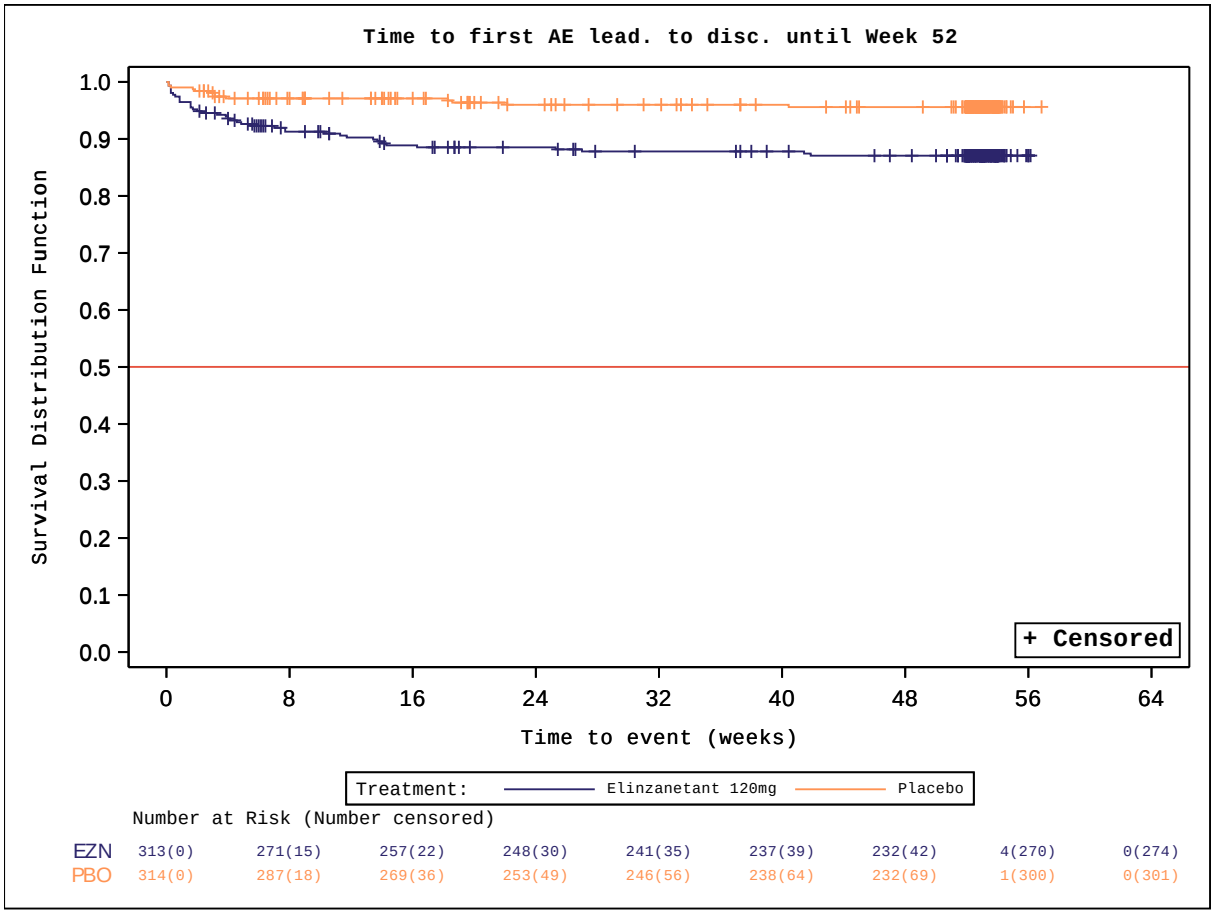

Abbildung 115: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-101: Sensitivitätsanalyse für Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
Jegliche UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
	313	219 (70,0)	314	192 (61,1)	1,14 [1,02; 1,28]	1,48 [1,06; 2,06]	0,09 [0,01; 0,16]	**0,0207**
Schwere UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
	313	21 (6,7)	314	20 (6,4)	1,05 [0,58; 1,90]	1,06 [0,56; 1,99]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,8634
SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
	313	13 (4,2)	314	6 (1,9)	2,17 [0,84; 5,65]	2,22 [0,83; 5,93]	0,02 [0,00; 0,05]	0,1109
UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten, unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen								
	313	39 (12,5)	314	13 (4,1)	3,01 [1,64; 5,53]	3,30 [1,72; 6,30]	0,08 [0,04; 0,13]	**0,0004**

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

Die ergänzend durchgeführte Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant oder Placebo führten, unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen der OASIS-3 bis Woche 52, zeigen ähnliche Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 12

Im Folgenden werden für die Meta-Analyse und für die einzelnen Studien die häufigen UE getrennt nach SOC und PT bis Woche 12, die bei mindestens 10% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm auftraten, aufgeführt (Tabelle 4-102). Falls die Meta-Analyse statistisch signifikant ist, werden auch die Ereignisse der einzelnen Studien dargestellt. Darüber hinaus wird ein Forest-Plot erstellt, wenn in der Meta-Analyse statistisch signifikante Ergebnisse vorliegen (Abbildung 116 bis Abbildung 129).

Tabelle 4-102: Ergebnisse für häufige Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Meta-Analyse[b]	811	65 (8,0)	802	24 (3,0)	2,67 [1,69; 4,22]	2,82 [1,75; 4,55]	0,05 [0,03; 0,07]	**<0,0001**
SWITCH-1	52	3 (5,8)	47	2 (4,3)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-1	199	21 (10,6)	194	8 (4,1)	2,56 [1,16; 5,64]	2,74 [1,18; 6,35]	0,06 [0,01; 0,12]	**0,0197**
OASIS-2	201	12 (6,0)	199	5 (2,5)	2,38 [0,85; 6,62]	2,46 [0,85; 7,13]	0,03 [0,00; 0,07]	0,0978
OASIS-3	313	25 (8,0)	314	9 (2,9)	2,79 [1,32; 5,87]	2,94 [1,35; 6,41]	0,05 [0,02; 0,09]	**0,0071**
NIRVANA	46	4 (8,7)	48	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
PT Erschöpfung								
Meta-Analyse[b]	811	45 (5,5)	802	10 (1,2)	4,46 [2,27; 8,79]	4,67 [2,34; 9,33]	0,04 [0,03; 0,06]	**<0,0001**
SWITCH-1	52	1 (1,9)	47	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-1	199	14 (7,0)	194	3 (1,5)	4,55 [1,33; 15,58]	4,82 [1,36; 17,04]	0,05 [0,02; 0,09]	**0,0159**
OASIS-2	201	11 (5,5)	199	3 (1,5)	3,63 [1,03; 12,82]	3,78 [1,04; 13,77]	0,04 [0,00; 0,08]	**0,0452**
OASIS-3	313	15 (4,8)	314	4 (1,3)	3,76 [1,26; 11,21]	3,90 [1,28; 11,89]	0,04 [0,01; 0,06]	**0,0174**
NIRVANA	46	4 (8,7)	48	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
SOC Augenerkrankungen								
Meta-Analyse[b]	811	12 (1,5)	802	5 (0,6)	2,37 [0,84; 6,69]	2,40 [0,84; 6,84]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1034
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Meta-Analyse[b]	811	11 (1,4)	802	14 (1,7)	0,76 [0,35; 1,67]	0,76 [0,34; 1,68]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,4993
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Meta-Analyse[b]	811	23 (2,8)	802	19 (2,4)	1,19 [0,66; 2,17]	1,20 [0,65; 2,22]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,5622

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
OASIS-3	313	11 (3,5)	314	10 (3,2)	1,10 [0,48; 2,56]	1,11 [0,46; 2,65]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,8186
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Meta-Analyse[b]	811	45 (5,5)	802	22 (2,7)	2,02 [1,22; 3,33]	2,08 [1,24; 3,50]	0,03 [0,01; 0,05]	**0,0059**
SWITCH-1	52	2 (3,8)	47	2 (4,3)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-1	199	11 (5,5)	194	5 (2,6)	2,14 [0,76; 6,06]	2,21 [0,75; 6,49]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,1498
OASIS-2	201	13 (6,5)	199	4 (2,0)	3,22 [1,07; 9,70]	3,37 [1,08; 10,52]	0,04 [0,01; 0,08]	**0,0379**
OASIS-3	313	18 (5,8)	314	11 (3,5)	1,64 [0,79; 3,42]	1,68 [0,78; 3,62]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,1854
NIRVANA	46	1 (2,2)	48	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
PT Alopezie								
Meta-Analyse[b]	811	12 (1,5)	802	6 (0,7)	1,98 [0,74; 5,25]	1,99 [0,74; 5,33]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1710
PT Ausschlag								
Meta-Analyse[b]	811	10 (1,2)	802	5 (0,6)	1,98 [0,68; 5,76]	1,99 [0,68; 5,84]	0,01 [0,00; 0,02]	0,2113
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Meta-Analyse[b]	811	110 (13,6)	802	78 (9,7)	1,39 [1,06; 1,83]	1,46 [1,07; 1,98]	0,04 [0,01; 0,07]	**0,0172**
SWITCH-1	52	9 (17,3)	47	6 (12,8)	1,36 [0,52; 3,52]	1,43 [0,47; 4,38]	0,05 [-0,09; 0,19]	0,5321
OASIS-1	199	27 (13,6)	194	19 (9,8)	1,39 [0,80; 2,41]	1,45 [0,78; 2,70]	0,04 [-0,03; 0,10]	0,2476
OASIS-2	201	22 (10,9)	199	11 (5,5)	1,98 [0,99; 3,97]	2,10 [0,99; 4,46]	0,05 [0,00; 0,11]	0,0546
OASIS-3	313	46 (14,7)	314	39 (12,4)	1,18 [0,80; 1,76]	1,21 [0,77; 1,92]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,4060
NIRVANA	55	6 (10,9)	55	3 (5,5)	2,00 [0,53; 7,60]	2,12 [0,50; 8,96]	0,05 [-0,05; 0,16]	0,3087
PT Diarrhö								
Meta-Analyse[b]	811	16 (2,0)	802	15 (1,9)	1,04 [0,52; 2,08]	1,04 [0,51; 2,12]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9198

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
PT Dyspepsie								
Meta-Analyse[b]	811	13 (1,6)	802	13 (1,6)	1,00 [0,47; 2,13]	1,00 [0,46; 2,16]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9907
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung								
Meta-Analyse[b]	811	15 (1,8)	802	5 (0,6)	2,96 [1,08; 8,13]	2,99 [1,08; 8,26]	0,01 [0,00; 0,02]	**0,0356**
SWITCH-1	52	1 (1,9)	47	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-1	199	6 (3,0)	194	2 (1,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-2	201	6 (3,0)	199	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-3	313	2 (0,6)	314	3 (1,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
NIRVANA	46	0 (0,0)	48	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
PT Mundtrockenheit								
Meta-Analyse[b]	811	12 (1,5)	802	6 (0,7)	1,98 [0,74; 5,25]	1,99 [0,74; 5,31]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1721
PT Schmerzen Oberbauch								
Meta-Analyse[b]	811	13 (1,6)	802	4 (0,5)	3,25 [1,06; 9,94]	3,30 [1,07; 10,22]	0,01 [0,00; 0,02]	**0,0387**
SWITCH-1	52	1 (1,9)	47	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-1	199	2 (1,0)	194	1 (0,5)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-2	201	2 (1,0)	199	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-3	313	6 (1,9)	314	2 (0,6)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
NIRVANA	46	2 (4,3)	48	1 (2,1)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
PT Übelkeit								
Meta-Analyse[b]	811	20 (2,5)	802	15 (1,9)	1,32 [0,68; 2,56]	1,33 [0,67; 2,61]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4134
PT Obstipation								
Meta-Analyse[b]	811	10 (1,2)	802	7 (0,9)	1,42 [0,54; 3,72]	1,43 [0,54; 3,77]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4713

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
SOC Erkrankungen des Nervensystems								
Meta-Analyse[b]	811	120 (14,8)	802	55 (6,9)	2,15 [1,59; 2,92]	2,36 [1,69; 3,31]	0,08 [0,05; 0,11]	**<0,0001**
SWITCH-1	52	9 (17,3)	47	8 (17,0)	1,02 [0,43; 2,42]	1,02 [0,36; 2,91]	0,00 [-0,15; 0,15]	0,9699
OASIS-1	199	26 (13,1)	194	7 (3,6)	3,62 [1,61; 8,15]	4,01 [1,70; 9,49]	0,09 [0,04; 0,15]	**0,0019**
OASIS-2	201	29 (14,4)	199	11 (5,5)	2,61 [1,34; 5,08]	2,88 [1,40; 5,94]	0,09 [0,03; 0,15]	**0,0047**
OASIS-3	313	48 (15,3)	314	23 (7,3)	2,09 [1,31; 3,36]	2,29 [1,36; 3,87]	0,08 [0,03; 0,13]	**0,0021**
NIRVANA	55	8 (14,5)	55	6 (10,9)	1,33 [0,50; 3,59]	1,39 [0,45; 4,31]	0,04 [-0,09; 0,16]	0,5691
PT Kopfschmerzen								
Meta-Analyse[b]	811	62 (7,6)	802	38 (4,7)	1,61 [1,09; 2,38]	1,66 [1,10; 2,53]	0,03 [0,01; 0,05]	**0,0170**
SWITCH-1	52	6 (11,5)	47	6 (12,8)	0,90 [0,31; 2,61]	0,89 [0,27; 2,98]	-0,01 [-0,14; 0,12]	0,8518
OASIS-1	199	14 (7,0)	194	5 (2,6)	2,73 [1,00; 7,43]	2,86 [1,01; 8,10]	0,04 [0,00; 0,09]	**0,0495**
OASIS-2	201	18 (9,0)	199	5 (2,5)	3,56 [1,35; 9,41]	3,82 [1,39; 10,49]	0,06 [0,02; 0,11]	**0,0103**
OASIS-3	313	19 (6,1)	314	16 (5,1)	1,19 [0,62; 2,27]	1,20 [0,61; 2,39]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,5956
NIRVANA	55	5 (9,1)	55	6 (10,9)	0,83 [0,27; 2,57]	0,82 [0,23; 2,85]	-0,02 [-0,13; 0,09]	0,7511
PT Schwindelgefühl								
Meta-Analyse[b]	811	23 (2,8)	802	8 (1,0)	2,84 [1,27; 6,32]	2,89 [1,28; 6,50]	0,02 [0,00; 0,03]	**0,0108**
SWITCH-1	52	3 (5,8)	47	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-1	199	5 (2,5)	194	2 (1,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-2	201	6 (3,0)	199	2 (1,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-3	313	9 (2,9)	314	4 (1,3)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
NIRVANA	46	0 (0,0)	48	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
PT Schläfrigkeit								
Meta-Analyse[b]	811	28 (3,5)	802	4 (0,5)	6,87 [2,43; 19,39]	7,06 [2,47; 20,16]	0,03 [0,02; 0,04]	**0,0003**
SWITCH-1	52	2 (3,8)	47	1 (2,1)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-1	199	5 (2,5)	194	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-2	201	4 (2,0)	199	2 (1,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-3	313	15 (4,8)	314	1 (0,3)	15,05 [2,00; 113,23]	15,76 [2,07; 120,01]	0,04 [0,02; 0,07]	**0,0085**
NIRVANA	46	2 (4,3)	48	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
SOC Gefäßerkrankungen								
Meta-Analyse[b]	811	15 (1,8)	802	18 (2,2)	0,83 [0,42; 1,63]	0,82 [0,41; 1,64]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,5832
PT Hypertonie								
Meta-Analyse[b]	811	7 (0,9)	802	15 (1,9)	0,46 [0,19; 1,13]	0,46 [0,19; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0904
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Meta-Analyse[b]	811	88 (10,9)	802	108 (13,5)	0,80 [0,62; 1,05]	0,78 [0,58; 1,05]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,1059
SWITCH-1	52	7 (13,5)	47	9 (19,1)	0,70 [0,28; 1,74]	0,66 [0,22; 1,93]	-0,06 [-0,20; 0,09]	0,4456
OASIS-1	199	18 (9,0)	194	23 (11,9)	0,76 [0,43; 1,37]	0,74 [0,39; 1,42]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,3640
OASIS-2	201	24 (11,9)	199	21 (10,6)	1,13 [0,65; 1,96]	1,15 [0,62; 2,14]	0,01 [-0,05; 0,08]	0,6609
OASIS-3	313	36 (11,5)	314	50 (15,9)	0,72 [0,48; 1,08]	0,69 [0,43; 1,09]	-0,04 [-0,10; 0,01]	0,1099
NIRVANA	55	3 (5,5)	55	6 (10,9)	0,50 [0,13; 1,90]	0,47 [0,11; 1,99]	-0,05 [-0,16; 0,05]	0,3087
PT COVID-19								
Meta-Analyse[b]	811	22 (2,7)	802	27 (3,4)	0,81 [0,47; 1,41]	0,81 [0,45; 1,43]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4631
OASIS-3	313	11 (3,5)	314	13 (4,1)	0,85 [0,39; 1,87]	0,84 [0,37; 1,91]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6834

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
PT Grippe								
Meta-Analyse[b]	811	4 (0,5)	802	10 (1,2)	0,40 [0,13; 1,26]	0,39 [0,12; 1,26]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1167
PT Harnwegsinfektion								
Meta-Analyse[b]	811	11 (1,4)	802	12 (1,5)	0,90 [0,40; 2,04]	0,90 [0,40; 2,06]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8101
PT Infektion der oberen Atemwege								
Meta-Analyse[b]	811	5 (0,6)	802	13 (1,6)	0,38 [0,14; 1,06]	0,38 [0,13; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0650
PT Nasopharyngitis								
Meta-Analyse[b]	811	14 (1,7)	802	13 (1,6)	1,05 [0,50; 2,21]	1,05 [0,49; 2,25]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9039
SOC Psychiatrische Erkrankungen								
Meta-Analyse[b]	811	51 (6,3)	802	30 (3,7)	1,68 [1,08; 2,60]	1,73 [1,09; 2,75]	0,03 [0,00; 0,05]	**0,0210**
SWITCH-1	52	3 (5,8)	47	1 (2,1)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-1	199	18 (9,0)	194	14 (7,2)	1,25 [0,64; 2,45]	1,28 [0,62; 2,65]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,5087
OASIS-2	201	9 (4,5)	199	5 (2,5)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-3	313	19 (6,1)	314	9 (2,9)	2,12 [0,97; 4,61]	2,19 [0,98; 4,92]	0,03 [0,00; 0,06]	0,0585
NIRVANA	46	2 (4,3)	48	1 (2,1)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
PT Depression								
Meta-Analyse[b]	811	6 (0,7)	802	13 (1,6)	0,45 [0,17; 1,18]	0,44 [0,17; 1,18]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1036
PT Depressive Verstimmung								
Meta-Analyse[b]	811	10 (1,2)	802	2 (0,2)	4,95 [1,07; 22,86]	4,98 [1,08; 22,94]	0,01 [0,00; 0,02]	**0,0405**
SWITCH-1	52	2 (3,8)	47	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-1	199	3 (1,5)	194	1 (0,5)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-2	201	2 (1,0)	199	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
OASIS-3	313	3 (1,0)	314	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
NIRVANA	46	0 (0,0)	48	1 (2,1)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Meta-Analyse[b]	811	73 (9,0)	802	50 (6,2)	1,44 [1,02; 2,03]	1,48 [1,02; 2,15]	0,03 [0,00; 0,05]	**0,0393**
SWITCH-1	52	5 (9,6)	47	5 (10,6)	0,90 [0,28; 2,93]	0,89 [0,24; 3,30]	-0,01 [-0,13; 0,11]	0,8661
OASIS-1	199	18 (9,0)	194	20 (10,3)	0,88 [0,48; 1,61]	0,87 [0,44; 1,69]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,6719
OASIS-2	201	14 (7,0)	199	7 (3,5)	1,98 [0,82; 4,80]	2,05 [0,81; 5,20]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,1307
OASIS-3	313	33 (10,5)	314	16 (5,1)	2,07 [1,16; 3,68]	2,20 [1,18; 4,08]	0,05 [0,01; 0,10]	**0,0134**
NIRVANA	46	3 (6,5)	48	2 (4,2)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
PT Arthralgie								
Meta-Analyse[b]	811	22 (2,7)	802	20 (2,5)	1,09 [0,60; 1,97]	1,09 [0,59; 2,01]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7871
OASIS-1	199	10 (5,0)	194	10 (5,2)	0,97 [0,42; 2,29]	0,97 [0,40; 2,39]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9534
PT Muskelspasmen								
Meta-Analyse[b]	811	11 (1,4)	802	3 (0,4)	3,60 [1,01; 12,81]	3,62 [1,01; 13,01]	0,01 [0,00; 0,02]	**0,0481**
SWITCH-1	52	1 (1,9)	47	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-1	199	2 (1,0)	194	3 (1,5)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
OASIS-3	313	7 (2,2)	314	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
NIRVANA	46	0 (0,0)	48	0 (0,0)	-[c]	-[c]	-[c]	-[c]
PT Rückenschmerzen								
Meta-Analyse[b]	811	12 (1,5)	802	6 (0,7)	1,98 [0,75; 5,26]	1,99 [0,75; 5,32]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1690

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Meta-Analyse[b]	811	14 (1,7)	802	15 (1,9)	0,92 [0,45; 1,90]	0,92 [0,44; 1,92]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8259
SOC Untersuchungen								
Meta-Analyse[b]	811	70 (8,6)	802	72 (9,0)	0,96 [0,70; 1,31]	0,95 [0,68; 1,35]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,7879
OASIS-1	199	26 (13,1)	194	21 (10,8)	1,21 [0,70; 2,07]	1,24 [0,67; 2,28]	0,02 [-0,04; 0,09]	0,4947
OASIS-2	201	16 (8,0)	199	28 (14,1)	0,57 [0,32; 1,01]	0,53 [0,28; 1,01]	-0,06 [-0,12; 0,00]	0,0551
OASIS-3	313	22 (7,0)	314	16 (5,1)	1,38 [0,74; 2,58]	1,41 [0,72; 2,74]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,3129
PT Score auf Skala zur Beurteilung einer Depression erhöht								
Meta-Analyse[b]	811	21 (2,6)	802	28 (3,5)	0,74 [0,43; 1,28]	0,72 [0,40; 1,30]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2763
OASIS-1	199	12 (6,0)	194	11 (5,7)	1,06 [0,48; 2,35]	1,07 [0,46; 2,48]	0,00 [-0,04; 0,05]	0,8792
OASIS-2	201	9 (4,5)	199	17 (8,5)	0,52 [0,24; 1,15]	0,50 [0,22; 1,15]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,1062
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Meta-Analyse[b]	811	20 (2,5)	802	19 (2,4)	1,03 [0,55; 1,91]	1,03 [0,54; 1,94]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,9357

Die Darstellung der Einzelstudien erfolgte ausschließlich, wenn UE nach SOC und PT bei mindestens 10% der Patientinnen oder bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. Wenn die Meta-Analyse statistisch signifikant war, wurden zusätzlich noch die Ereignisraten der Einzelstudie dargestellt.

a: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.
b: Patientinnen in der Studie Nirvana, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen.
c: Da die Ereignisraten die Häufigkeitsschwelle nicht erreichten, werden keine Analysen durchgeführt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Im Folgenden sind jegliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind und für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht (siehe Tabelle 4-102), aufgeführt. Generell ergeben sich für die Mehrzahl der UE nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, lediglich in wenigen Aspekten zeigte sich eine statistische Signifikanz.

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (8,0% vs. 3,0%; RR [95%-KI]: 2,67 [1,69; 4,22]; p-Wert: <0,0001)

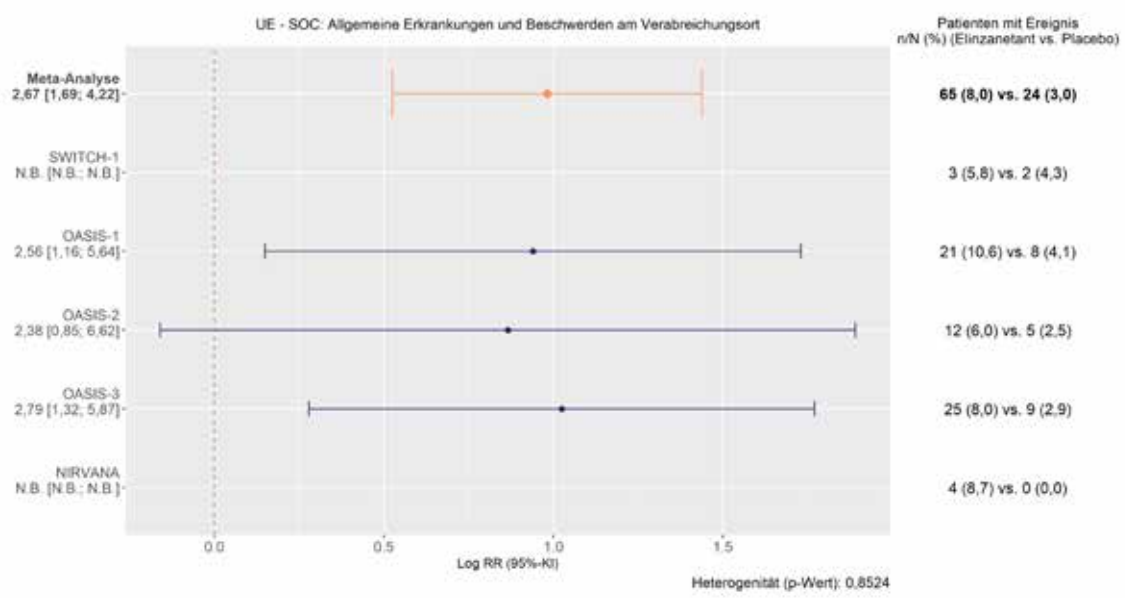

Abbildung 116: Forest-Plot für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- PT Erschöpfung (zugehörig zur SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort): Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (5,5% vs. 1,2%; RR [95%-KI]: 4,46 [2,27; 8,79]; p-Wert: <0,0001).

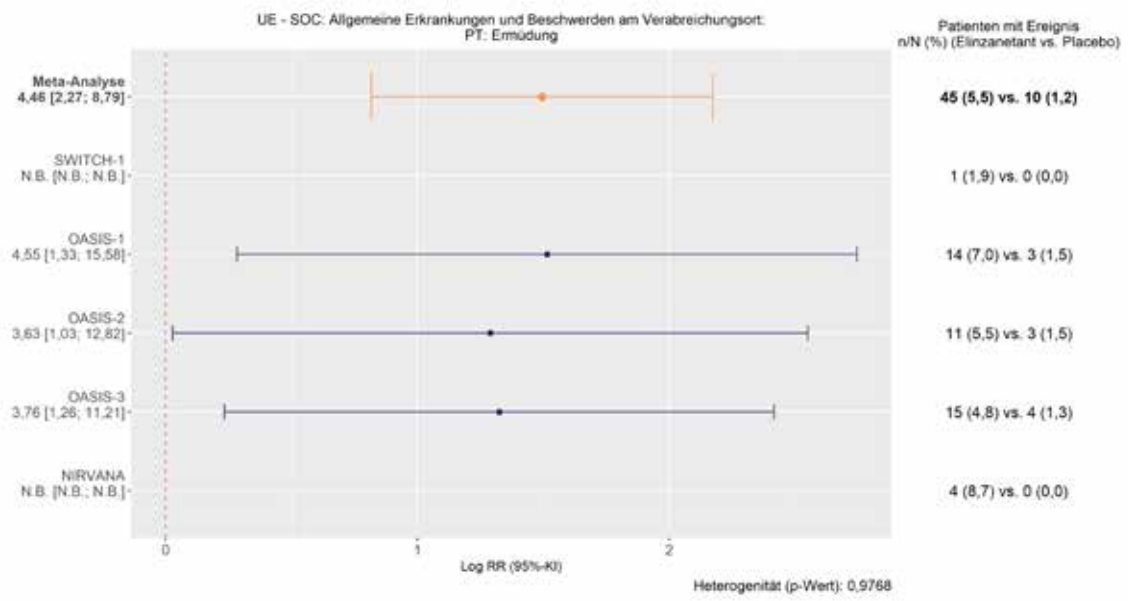

Abbildung 117: Forest-Plot für den PT Erschöpfung zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (5,5% vs. 2,7%; RR [95%-KI]: 2,02 [1,22; 3,33]; p-Wert: 0,0059).

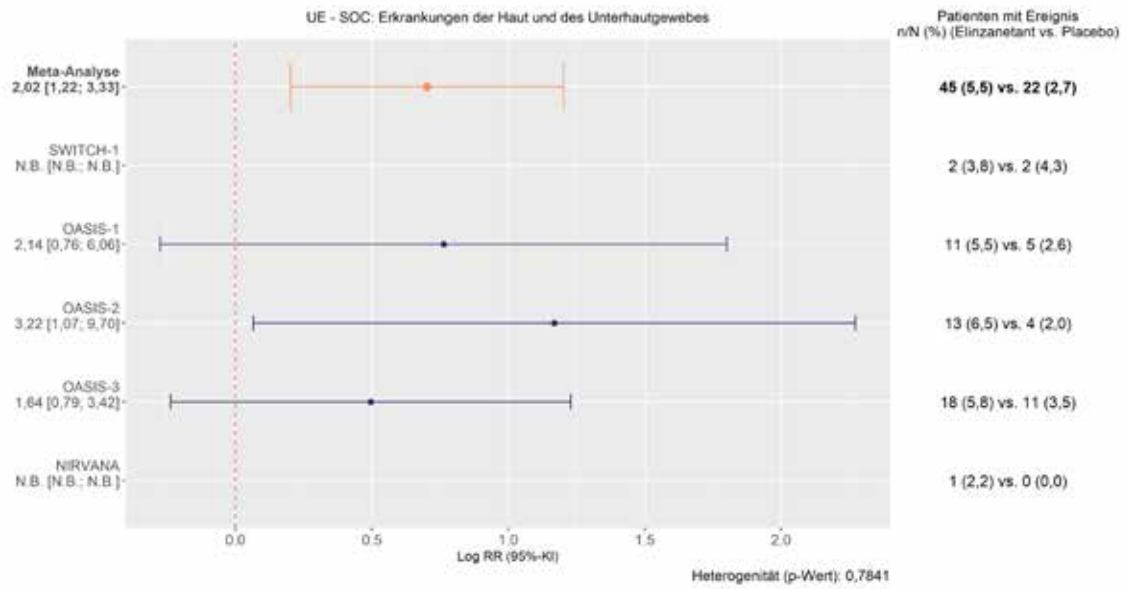

Abbildung 118: Forest-Plot für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (13,6% vs. 9,7%; RR [95%-KI]: 1,39 [1,06; 1,83]; p-Wert: 0,0172).

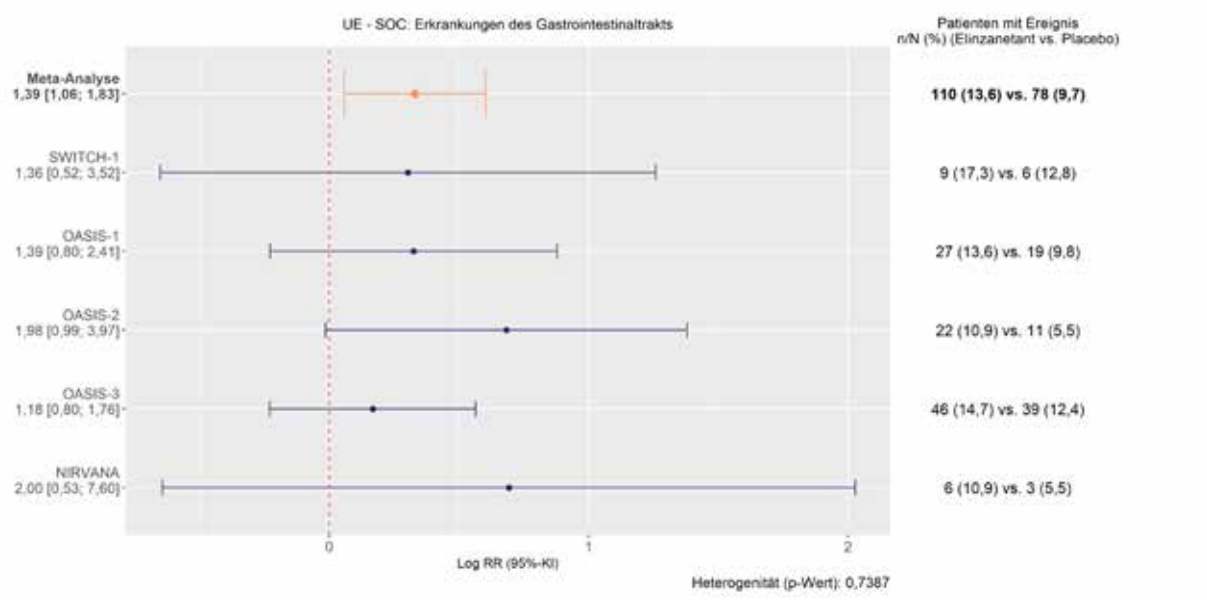

Abbildung 119: Forest-Plot für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (zugehörig zur SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts): Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (1,8% vs. 0,6%; RR [95%-KI]: 2,96 [1,08; 8,13]; p-Wert: 0,0356).

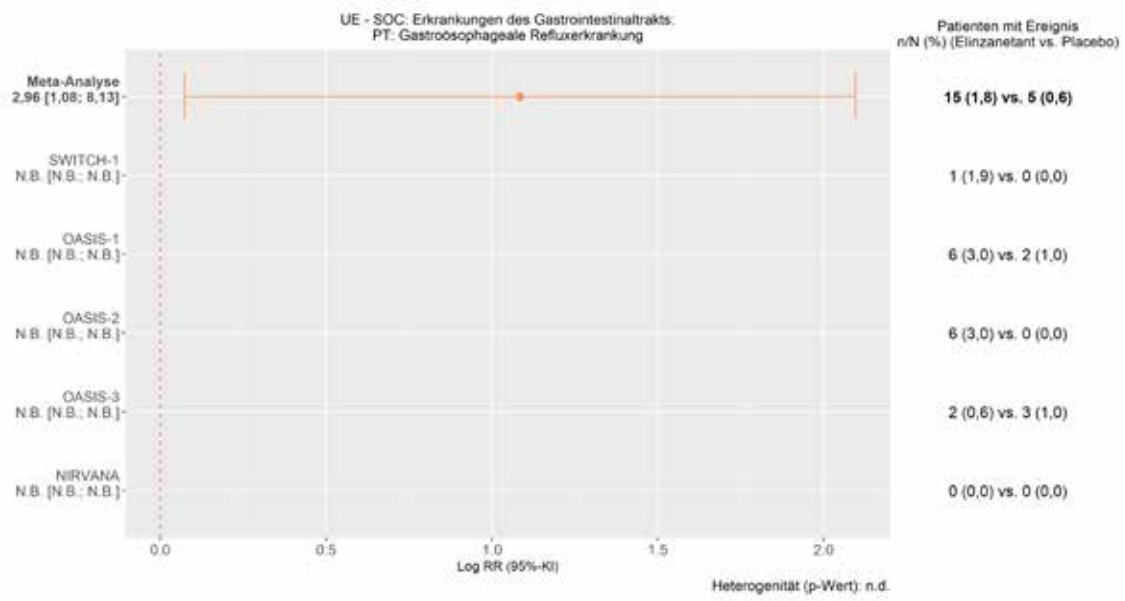

Abbildung 120: Forest-Plot für das PT Gastroösophageale Refluxerkrankung zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- PT Schmerzen Oberbauch (zugehörig zur SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts): Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (1,6% vs. 0,5%; RR [95%-KI]: 3,25 [1,06; 9,94]; p-Wert: 0,0387).

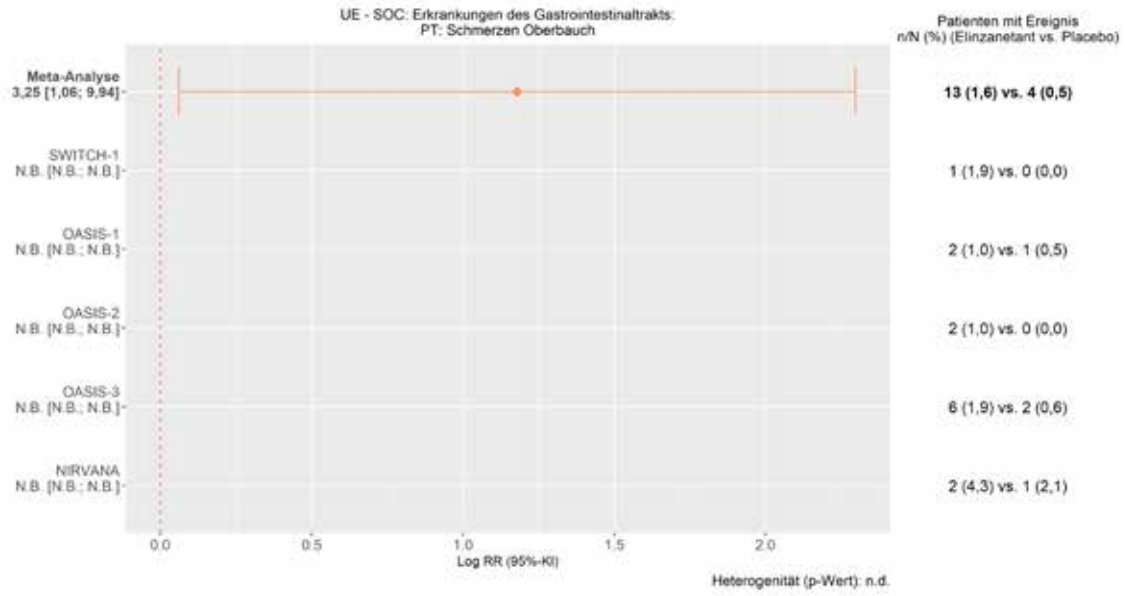

Abbildung 121: Forest-Plot für das PT Schmerzen Oberbauch zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (14,8% vs. 6,9%; RR [95%-KI]: 2,15 [1,59; 2,92]; p-Wert: <0,0001).

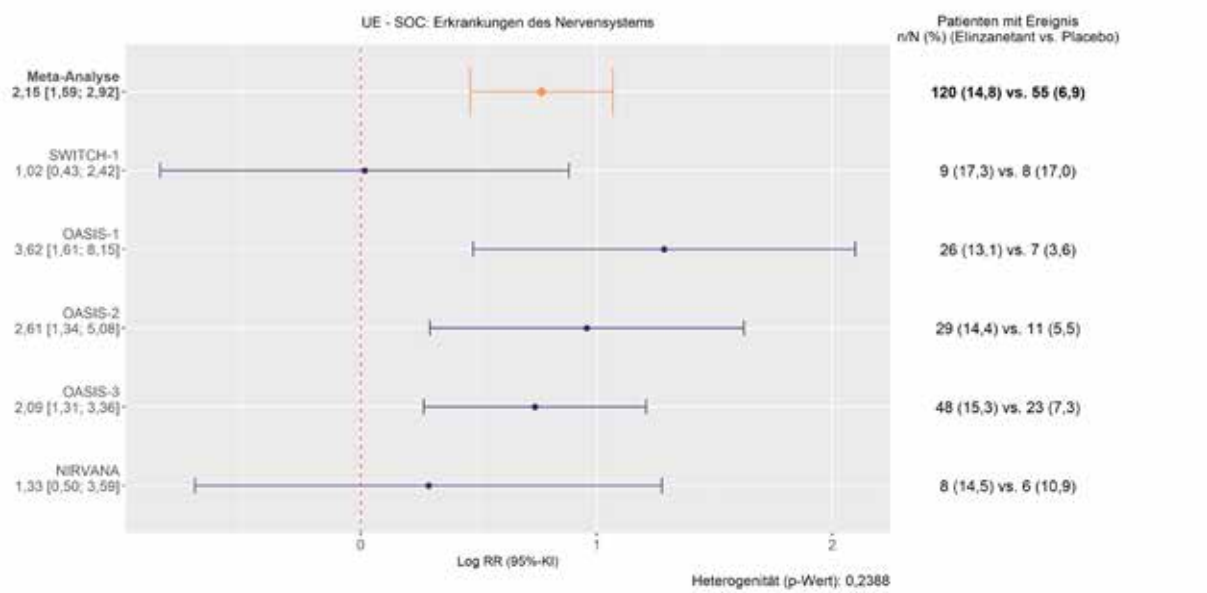

Abbildung 122: Forest-Plot für die SOC Erkrankungen des Nervensystems zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- PT Kopfschmerzen (zugehörig zur SOC Erkrankungen des Nervensystems): Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (7,6% vs. 4,7%; RR [95%-KI]: 1,61 [1,09; 2,38]; p-Wert: 0,0170).

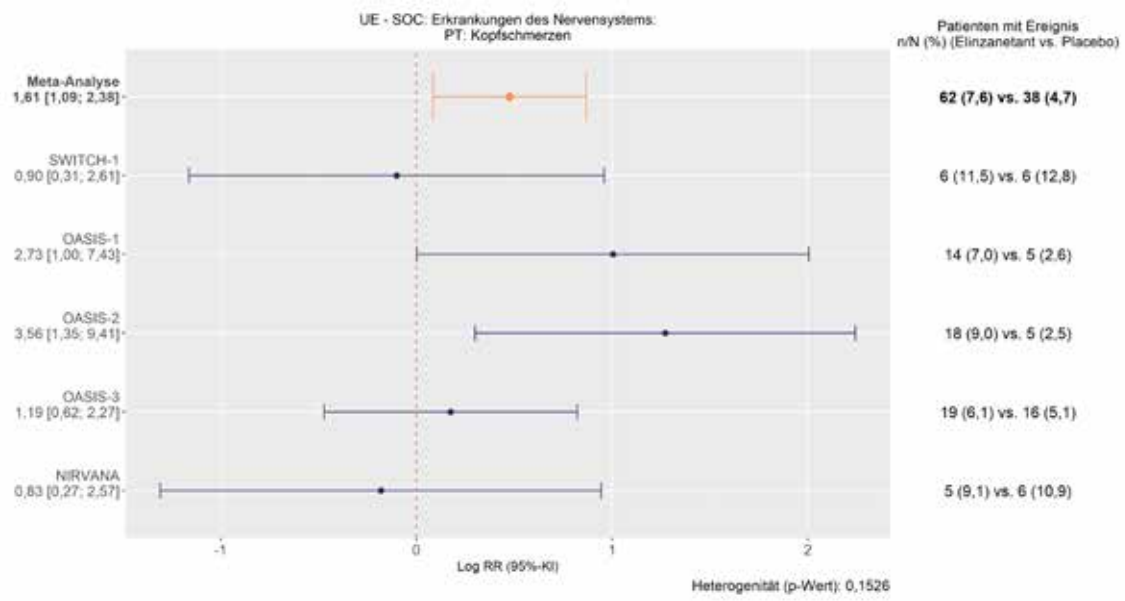

Abbildung 123: Forest-Plot für das PT Kopfschmerzen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- PT Schwindelgefühl (zugehörig zur SOC Erkrankungen des Nervensystems): Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (2,8% vs. 1,0%; RR [95%-KI]: 2,84 [1,27; 6,32]; p-Wert: 0,0108).

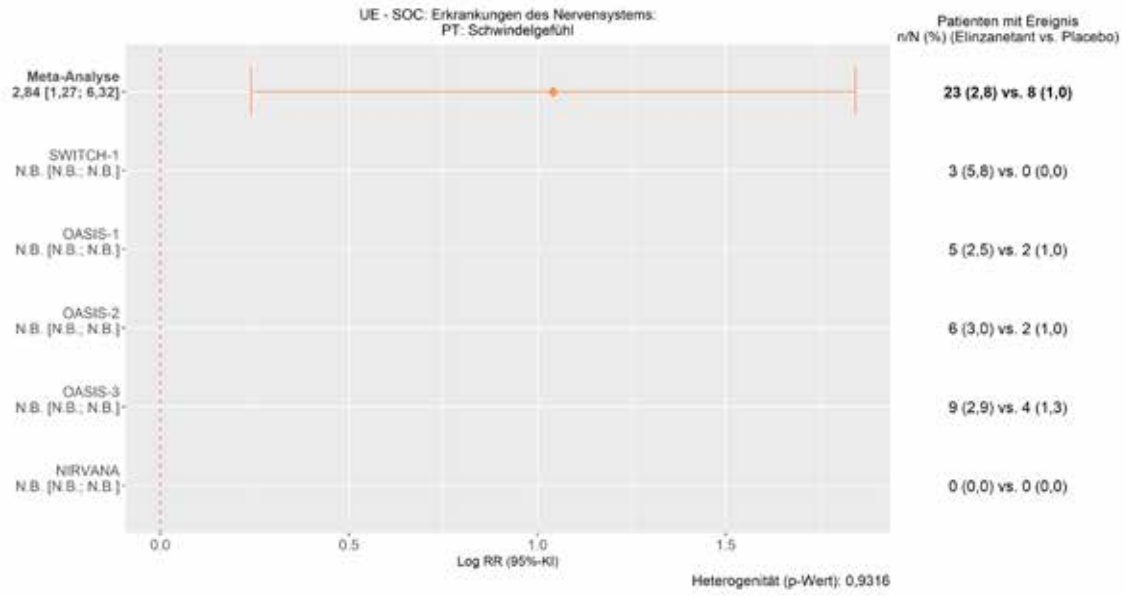

Abbildung 124: Forest-Plot für das PT Schwindelgefühl zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- PT Schläfrigkeit (zugehörig zur SOC Erkrankungen des Nervensystems): Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (3,5% vs. 0,5%; RR [95%-KI]: 6,87 [2,43; 19,39]; p-Wert=0,0003). Bei der Betrachtung des PT Schläfrigkeit über den Studienverlauf (Meta-Analyse für die Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit) ist zu erkennen, dass insbesondere zu Beginn der Studie dieses Ereignis verzeichnet wurde und im späteren Verlauf nur noch vereinzelt auftrat (Tabelle 4-103 und Abbildung 131)

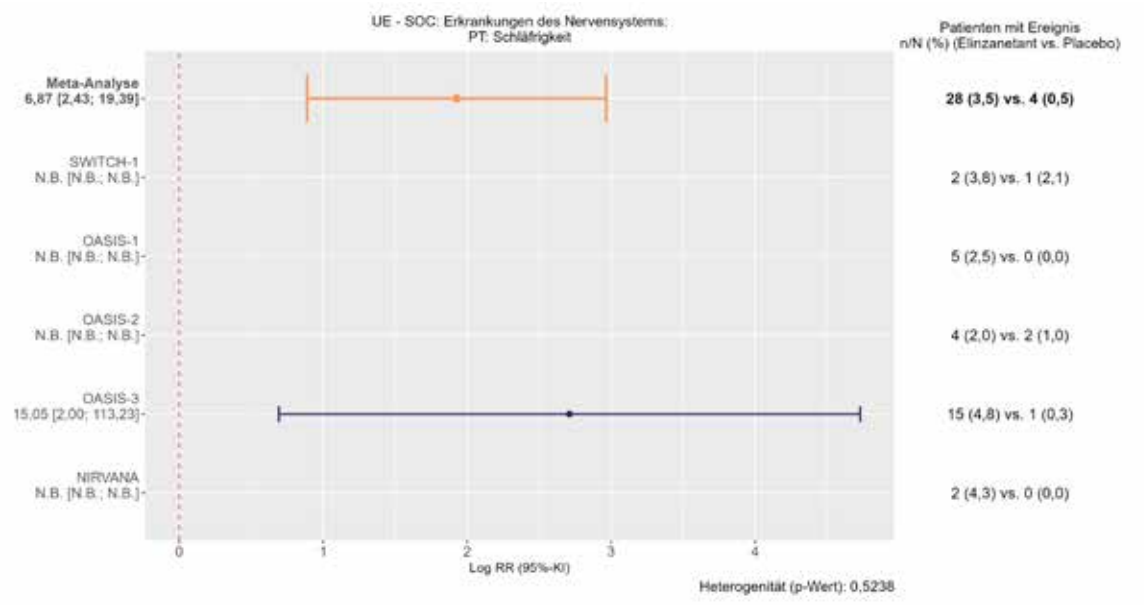

Abbildung 125: Forest-Plot für das PT Schläfrigkeit zu Woche 12
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- SOC Psychiatrische Erkrankungen: Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (6,3% vs. 3,7%; RR [95%-KI]: 1,68 [1,08; 2,60]; p-Wert: 0,0210).

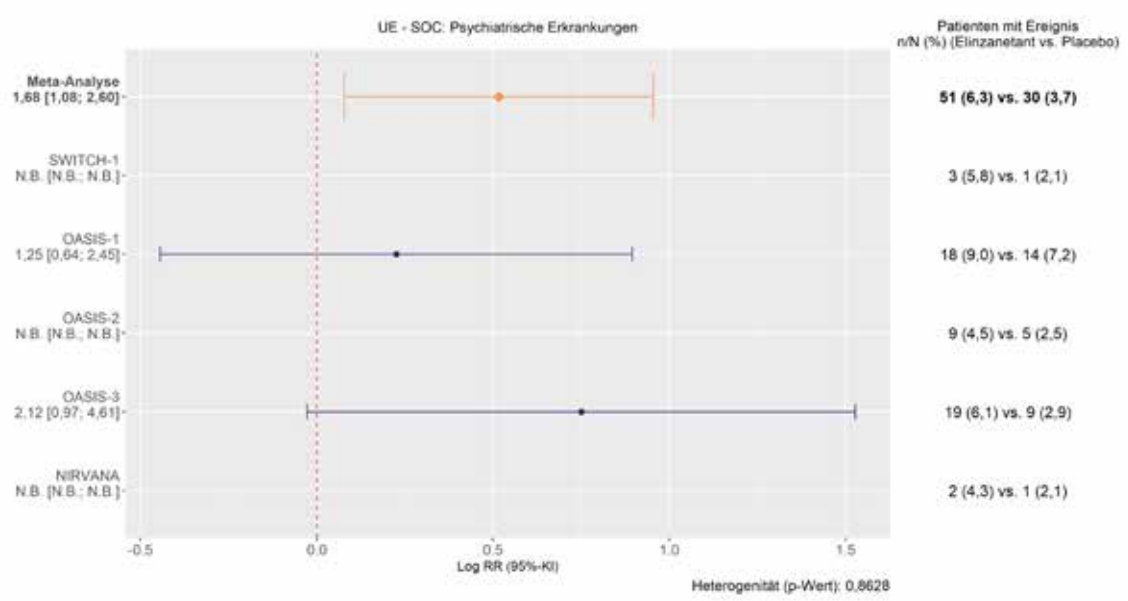

Abbildung 126: Forest-Plot für die SOC Psychiatrische Erkrankungen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- PT Depressive Verstimmung (zugehörig zur SOC Psychiatrische Erkrankungen): Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (1,2% vs. 0,2%; RR [95%-KI]: 4,95 [1,07; 22,86]; p-Wert: 0,0405).

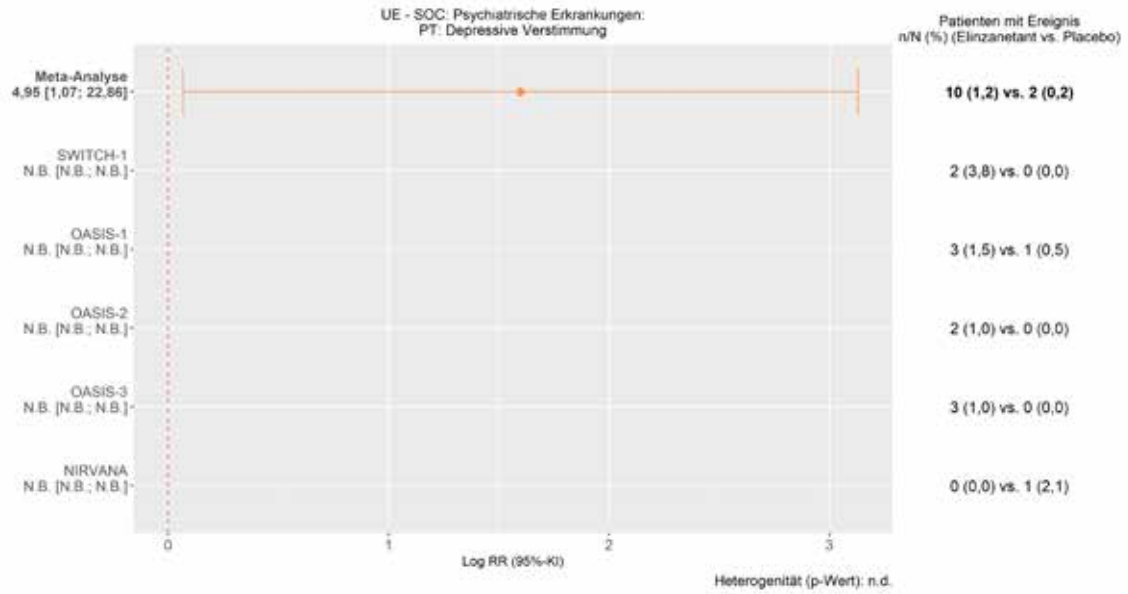

Abbildung 127: Forest-Plot für das PT Depressive Verstimmung zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (9,0% vs. 6,2%; RR [95%-KI]: 1,44 [1,02; 2,03]; p-Wert: 0,0393).

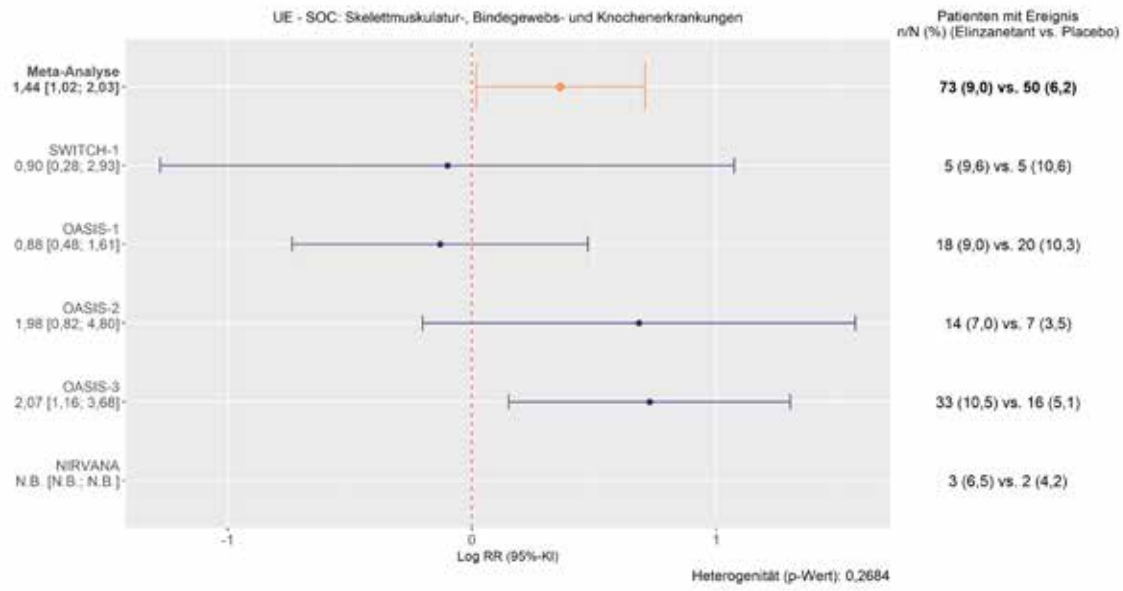

Abbildung 128: Forest-Plot für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

- PT Muskelspasmen (zugehörig zur SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen): Die Meta-Analyse zeigte bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (1,4% vs. 0,4%; RR [95%-KI]: 3,60 [1,01; 12,81]; p-Wert: 0,0481).

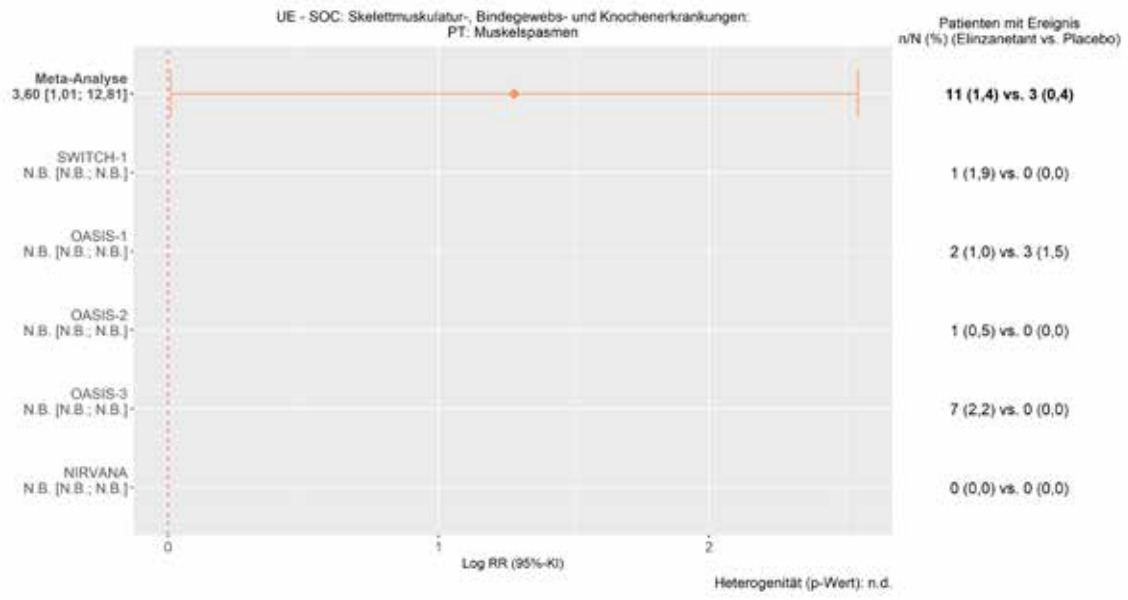

Abbildung 129: Forest-Plot für das PT Muskelspasmen zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-103: Ereigniszeit-Analyse für das PT Schläfrigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Studie	Elinzanetant			Placebo			Elinzanetant vs. Kontrolle	
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert[a]
Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit bis Woche 12								
Meta-Analyse[b]	811	28 (3,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	802	4 (0,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	7,02 [2,46; 20,02]	**0,0003**
SWITCH-1	52	2 (3,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	47	1 (2,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,78 [0,16; 19,60]	0,6387
OASIS-1	199	5 (2,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	194	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA
OASIS-2	201	4 (2,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	199	2 (1,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,99 [0,36; 10,86]	0,4269
OASIS-3	313	15 (4,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	314	1 (0,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	15,35 [2,03; 116,18]	**0,0082**
NIRVANA	55	2 (3,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	55	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	NA

a: Aus einem adjustierten Cox-Proportional-Hazard Modell
b: Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Meta-Analyse der Ereigniszeit-Analyse (Tabelle 4-103) zeigt, dass das PT Schläfrigkeit hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftraten und bis zu 12 Wochen kaum weitere Ereignisse verzeichnet wurden (siehe Tabelle 4-133). Die Verlaufskurven der einzelnen Studien sind in Anhang 4-G zu finden.

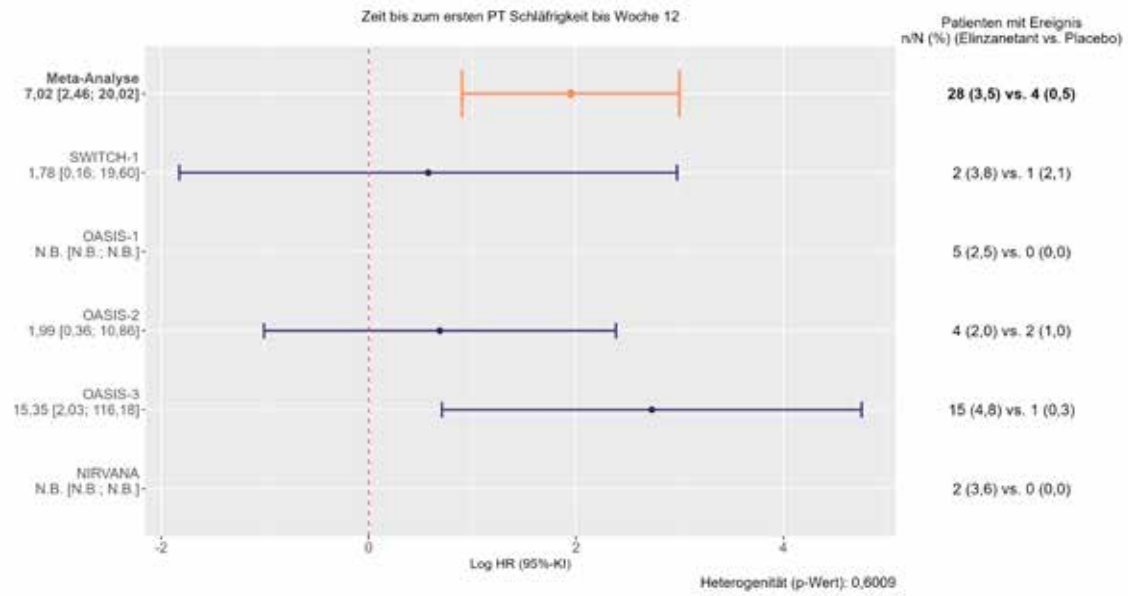

Abbildung 130: Forest-Plot für Zeit bis zum PT Schläfrigkeit bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

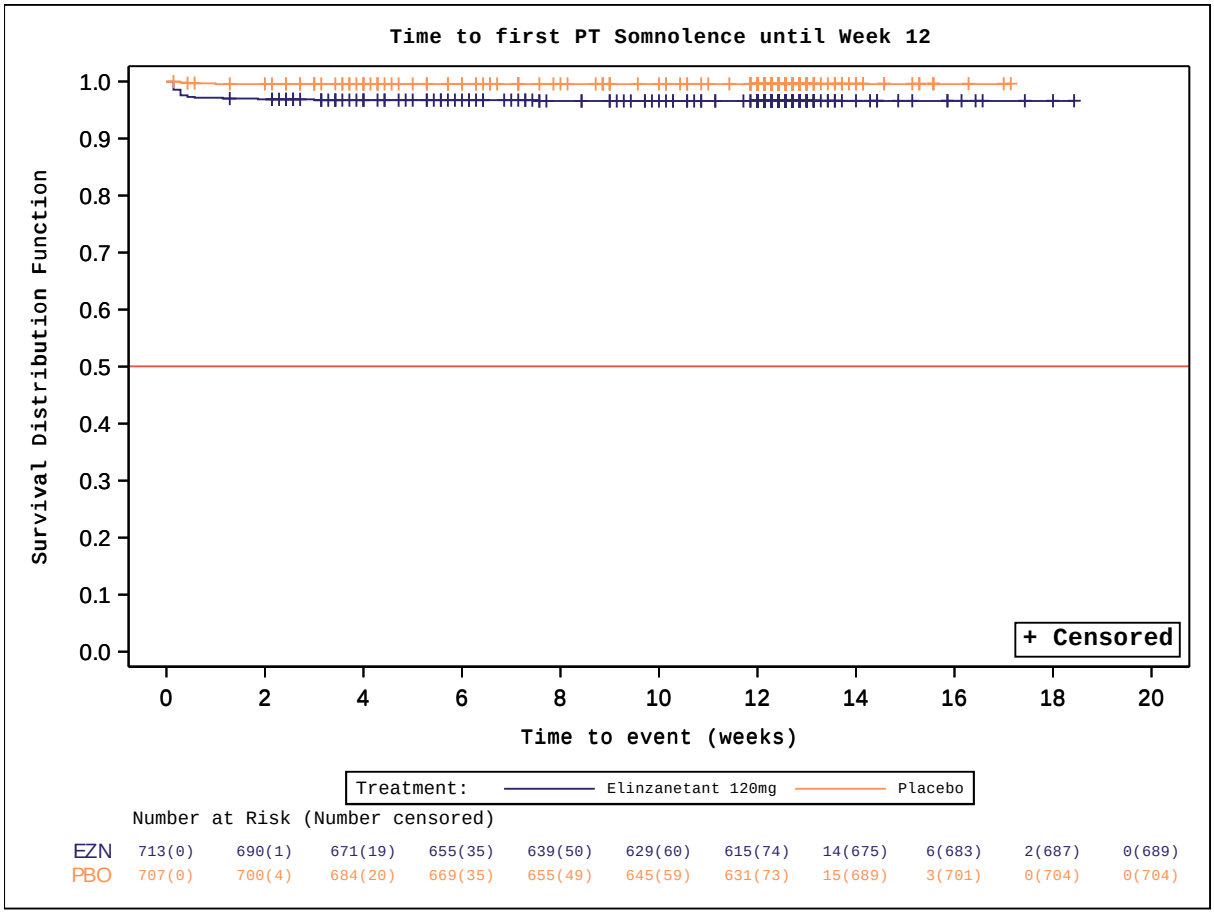

Abbildung 131: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Weder in der Meta-Analyse noch in den einzelnen Studien bis Woche 12 traten häufige schwere oder schwerwiegende UE nach SOC und PT auf, das heißt weder Ereignisse bei über 5% der Patientinnen in einem Studienarm noch Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und zugleich bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm auftraten.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 52

Für die gesamte Studiendauer in der Studie OASIS-3 sind alle häufigen UE, die bei mindestens 10% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm auftraten bis Woche 52, aufgeführt (Tabelle 4-104). Statistisch signifikante Ergebnisse werden im Anschluss an die Tabelle gesondert diskutiert

Tabelle 4-104: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie OASIS-3	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
	313	35 (11,2)	314	25 (8,0)	1,40 [0,86; 2,29]	1,46 [0,85; 2,49]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,1732
PT Erschöpfung								
	313	21 (6,7)	314	9 (2,9)	2,34 [1,09; 5,03]	2,44 [1,10; 5,41]	0,04 [0,01; 0,07]	**0,0293**
SOC Augenerkrankungen								
	313	10 (3,2)	314	5 (1,6)	2,01 [0,69; 5,80]	2,04 [0,69; 6,04]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1988
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
	313	11 (3,5)	314	11 (3,5)	1,00 [0,44; 2,28]	1,00 [0,43; 2,35]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9939
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
	313	23 (7,3)	314	25 (8,0)	0,92 [0,54; 1,59]	0,92 [0,51; 1,65]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,7727
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
	313	31 (9,9)	314	18 (5,7)	1,73 [0,99; 3,02]	1,81 [0,99; 3,30]	0,04 [0,00; 0,08]	0,0553
PT Ausschlag								
	313	10 (3,2)	314	4 (1,3)	2,51 [0,79; 7,91]	2,56 [0,79; 8,24]	0,02 [0,00; 0,04]	0,1167
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
	313	61 (19,5)	314	57 (18,2)	1,07 [0,78; 1,49]	1,09 [0,73; 1,63]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,6688
PT Diarrhö								
	313	12 (3,8)	314	3 (1,0)	4,01 [1,14; 14,08]	4,13 [1,15; 14,79]	0,03 [0,00; 0,05]	**0,0301**

Studie OASIS-3	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
PT Dyspepsie								
	313	10 (3,2)	314	10 (3,2)	1,00 [0,42; 2,38]	1,00 [0,41; 2,45]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9942
PT Übelkeit								
	313	9 (2,9)	314	11 (3,5)	0,82 [0,34; 1,95]	0,82 [0,33; 2,00]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,6553
SOC Erkrankungen des Nervensystems								
	313	69 (22,0)	314	37 (11,8)	1,87 [1,30; 2,70]	2,12 [1,37; 3,27]	0,10 [0,04; 0,16]	**0,0008**
PT Kopfschmerzen								
	313	30 (9,6)	314	22 (7,0)	1,37 [0,81; 2,32]	1,41 [0,79; 2,50]	0,03 [-0,02; 0,07]	0,2442
PT Schwindelgefühl								
	313	12 (3,8)	314	5 (1,6)	2,41 [0,86; 6,75]	2,46 [0,86; 7,08]	0,02 [0,00; 0,05]	0,0950
PT Schläfrigkeit								
	313	16 (5,1)	314	4 (1,3)	4,01 [1,36; 11,87]	4,18 [1,38; 12,63]	0,04 [0,01; 0,07]	**0,0120**
SOC Gefäßerkrankungen								
	313	24 (7,7)	314	12 (3,8)	2,01 [1,02; 3,94]	2,09 [1,03; 4,26]	0,04 [0,00; 0,07]	**0,0432**
PT Hypertonie								
	313	11 (3,5)	314	9 (2,9)	1,23 [0,52; 2,92]	1,23 [0,50; 3,02]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,6449
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
	313	95 (30,4)	314	103 (32,8)	0,93 [0,73; 1,17]	0,89 [0,64; 1,25]	-0,02 [-0,10; 0,05]	0,5094
PT COVID-19								
	313	22 (7,0)	314	32 (10,2)	0,69 [0,41; 1,16]	0,67 [0,38; 1,17]	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,1612

Studie OASIS-3	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
PT Grippe								
	313	12 (3,8)	314	10 (3,2)	1,20 [0,53; 2,75]	1,21 [0,52; 2,85]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6592
PT Harnwegsinfektion								
	313	9 (2,9)	314	14 (4,5)	0,64 [0,28; 1,47]	0,63 [0,27; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2960
PT Nasopharyngitis								
	313	15 (4,8)	314	21 (6,7)	0,72 [0,38; 1,36]	0,70 [0,36; 1,39]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,3103
PT Infektion der oberen Atemwege								
	313	7 (2,2)	314	14 (4,5)	0,50 [0,21; 1,23]	0,49 [0,20; 1,23]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1302
SOC Psychiatrische Erkrankungen								
	313	33 (10,5)	314	21 (6,7)	1,58 [0,93; 2,66]	1,64 [0,93; 2,91]	0,04 [-0,01; 0,08]	0,0888
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
	313	54 (17,3)	314	40 (12,7)	1,35 [0,93; 1,98]	1,43 [0,92; 2,22]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,1155
PT Arthralgie								
	313	12 (3,8)	314	11 (3,5)	1,09 [0,49; 2,44]	1,10 [0,48; 2,53]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,8257
PT Rückenschmerzen								
	313	9 (2,9)	314	10 (3,2)	0,90 [0,37; 2,19]	0,90 [0,36; 2,25]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,8214
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
	313	13 (4,2)	314	7 (2,2)	1,86 [0,75; 4,61]	1,90 [0,75; 4,83]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,1780
SOC Untersuchungen								
	313	45 (14,4)	314	35 (11,1)	1,29 [0,85; 1,95]	1,34 [0,83; 2,15]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,2272

Studie OASIS-3	Elinzanetant		Placebo		Elinzanetant vs. Kontrolle			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert[a]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
	313	21 (6,7)	314	14 (4,5)	1,50 [0,78; 2,91]	1,54 [0,77; 3,09]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,2234

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

Im Folgenden sind für OASIS-3 jegliche UE nach SOC und PT für die gesamte 52-wöchige Studiendauer, die bei mindestens 10% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind und für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, aufgeführt. Generell ergeben sich für die Mehrzahl der UE nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

- PT Erschöpfung (aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort): Während der 52-wöchigen Studiendauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (6,7% vs. 2,9%; RR [95%-KI]: 2,34 [1,09; 5,03]; p-Wert: 0,0293).

- PT Diarrhö (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts): Während der 52-wöchigen Studiendauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (3,8% vs. 1,0%; RR [95%-KI]: 4,01 [1,14; 14,08]; p-Wert: 0,0301).

- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Während der 52-wöchigen Studiendauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (22,0% vs. 11,8%; RR [95%-KI]: 1,87 [1,30; 2,70]; p-Wert: 0,0008).

- PT Schläfrigkeit (aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems): Während der 52-wöchigen Studiendauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (5,1% vs. 1,3%; RR [95%-KI]: 4,01 [1,36; 11,87]; p-Wert: 0,0120).

- SOC Gefäßerkrankungen: Während der 52-wöchigen Studiendauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrolle (7,7% vs. 3,8%; RR [95%-KI]: 2,01 [1,02; 3,94]; p-Wert: 0,0432). Die häufigsten PT, die unter diese SOC fielen waren Hypertension (3,2% der Patientinnen), Hitzewallungen (1,9% der Patientinnen) und Hypotension (0,3% der Patientinnen).

Tabelle 4-105: Ereigniszeit-Analyse für das PT Schläfrigkeit bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie OASIS-3	**Elinzanetant**			**Placebo**			**Elinzanetant vs. Kontrolle**	
	N	**n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit bis Woche 12								
	313	16 (5,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	314	4 (1,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	4,12 [1,38; 12,32]	**0,0113**
a: Der p-Wert bezieht sich auf das adjustierte Cox-Proportional-Hazards-Modell								

Ereigniszeit-Analyse (Tabelle 4-105) zeigt, dass das PT Schläfrigkeit hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftrat und bis zu 52 Wochen kaum weitere Ereignisse verzeichnet wurden (siehe Abbildung 132).

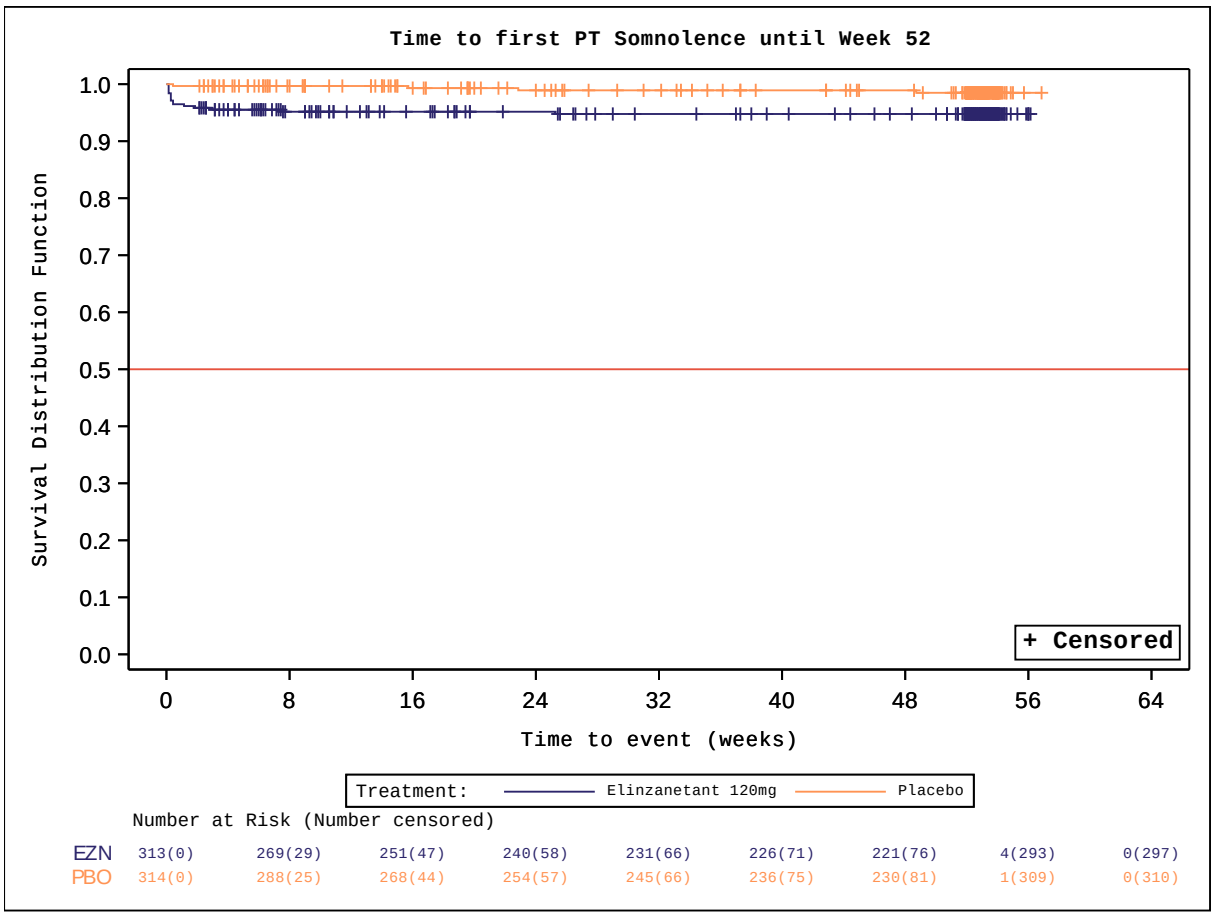

Abbildung 132: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten PT Schläfrigkeit bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

In der Studie OASIS-3 wurden über die gesamte Studiendauer hinweg keine häufigen schweren oder schwerwiegenden UE nach SOC und PT festgestellt (Ereignisse, die bei mehr als 5% der Patientinnen in einem Studienarm bzw. Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind).

Im Rahmen der Behandlung über 52 Wochen zeigte sich hinsichtlich des Sicherheitsprofils kein neues Ergebnis. Es wurden keine zusätzlichen oder unerwarteten UE beobachtet, die über die in der 12-wöchigen Behandlungsdauer erhobenen UE hinausgingen. Auch bei der Betrachtung der UE über den Studienverlauf ist am Beispiel des PT Schläfrigkeit (aus der SOC

Erkrankungen des Nervensystems) zu erkennen, dass insbesondere zu Beginn der Studie UE verzeichnet wurden. Im Verlauf der Studie bis Woche 52 nimmt diese Thematik jedoch ab. Außerdem wurden während des gesamten Behandlungszeitraums weiterhin keine schweren oder schwerwiegenden UE beobachtet. Damit bestätigt sich das Sicherheitsprofil von Elinzanetant auch bei längerer Therapiedauer.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
OASIS-1	199	5 (2,5)	194	0 (0,0)
OASIS-2	201	4 (2,0)	199	0 (0,0)
OASIS-3	313	5 (1,6)	314	0 (0,0)
PT Erschöpfung				
OASIS-1	199	4 (2,0)	194	0 (0,0)
OASIS-2	201	4 (2,0)	199	0 (0,0)
OASIS-3	313	5 (1,6)	314	0 (0,0)
PT Schmerz				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
SOC Augenerkrankungen				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Sehen verschwommen				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Endokrine Erkrankungen				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Hyperprolaktinämie				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
PT Lungenembolie				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	1 (0,5)
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Beckenschmerz				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Uterusblutung				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
PT Vulvovaginale Trockenheit				
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
OASIS-3	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
NIRVANA	55	1 (1,8)	55	0 (0,0)
PT Ausschlag				
OASIS-3	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
PT Trockene Haut				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Alopecia areata				
NIRVANA	55	1 (1,8)	55	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	0 (0,0)
PT Harninkontinenz				
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
OASIS-1	199	4 (2,0)	194	6 (3,1)
OASIS-2	201	4 (2,0)	199	2 (1,0)
OASIS-3	313	8 (2,6)	314	3 (1,0)
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	1 (1,8)
PT Abdominale Beschwerden				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Abdominalschmerz				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Diarrhö				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	1 (0,5)
OASIS-2	201	2 (1,0)	199	1 (0,5)
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	1 (1,8)
PT Dyspepsie				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	2 (1,0)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	2 (0,6)
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung				
OASIS-2	201	2 (1,0)	199	0 (0,0)
OASIS-3	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
PT Mundtrockenheit				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Schmerzen Oberbauch				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
OASIS-3	313	3 (1,0)	314	0 (0,0)
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	1 (1,8)
PT Übelkeit				
OASIS-1	199	2 (1,0)	194	3 (1,5)
OASIS-2	201	2 (1,0)	199	1 (0,5)
OASIS-3	313	2 (0,6)	314	1 (0,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
SWITCH-1	52	0 (0,0)	47	1 (2,1)
OASIS-1	199	2 (1,0)	194	5 (2,6)
OASIS-2	201	7 (3,5)	199	2 (1,0)
OASIS-3	313	9 (2,9)	314	0 (0,0)
PT Amnesie				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Bewegungen schwerfällig				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Kopfschmerzen				
SWITCH-1	52	0 (0,0)	47	1 (2,1)
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	3 (1,5)
OASIS-2	201	6 (3,0)	199	1 (0,5)
OASIS-3	313	4 (1,3)	314	0 (0,0)
PT Lethargie				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Multiple Sklerose				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Parästhesie				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Schwindelgefühl				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	2 (1,0)
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	1 (0,5)
OASIS-3	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
PT Schläfrigkeit				
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	0 (0,0)
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Synkope				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	1 (0,5)
OASIS-3	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
PT Tinnitus				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Vertigo				
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	1 (0,5)
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Gefäßerkrankungen				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	1 (0,5)
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	1 (1,8)
PT Hitzewallung				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	1 (1,8)
PT Hypertonie				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
SOC Herzerkrankungen				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Palpitationen				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
OASIS-2	201	0 (0,0)	199	1 (0,5)
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	1 (0,3)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Bronchitis				
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Herpes zoster				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Urosepsis				
OASIS-2	201	0 (0,0)	199	1 (0,5)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
OASIS-1	199	4 (2,0)	194	2 (1,0)
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	0 (0,0)
OASIS-3	313	5 (1,6)	314	0 (0,0)
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	1 (1,8)
PT Angst				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Depression				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Depressive Verstimmung				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
OASIS-3	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	1 (1,8)
PT Depressive Symptome				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Dysphorie				
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	0 (0,0)
PT Nervosität				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Pavor nocturnus				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Reizbarkeit				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
PT Stimmungsänderung				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
PT Suizidgedanken				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Schlafstörung				
NIRVANA	55	0 (0,0)	55	1 (1,8)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
OASIS-1	199	3 (1,5)	194	5 (2,6)
OASIS-3	313	3 (1,0)	314	1 (0,3)
PT Arthralgie				
OASIS-1	199	3 (1,5)	194	4 (2,1)
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Knochenschmerzen				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Muskelspasmen				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Myalgie				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	1 (0,3)
PT Nackenschmerzen				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Schmerz in einer Extremität				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Hyperkaliämie				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Untersuchungen				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	2 (1,0)
OASIS-2	201	2 (1,0)	199	0 (0,0)
OASIS-3	313	2 (0,6)	314	2 (0,6)
PT Alanin-Aminotransferase erhöht				
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Eosinophilenzahl erhöht				
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Follikelstimulierendes Hormon im Blut erniedrigt				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Gewicht erhöht				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Glukose im Blut erhöht				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Glykolisiertes Hämoglobin erhöht				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Leberfunktionstest anormal				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT N-terminales Propeptid Typ I-Procollagen im Serum erhöht				
OASIS-1	199	1 (0,5)	194	0 (0,0)
PT Östradiol erhöht				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	0 (0,0)
OASIS-3	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Progesteron erhöht				
OASIS-1	199	0 (0,0)	194	1 (0,5)
PT Score auf Skala zur Beurteilung einer Depression erhöht				
OASIS-2	201	1 (0,5)	199	0 (0,0)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
NIRVANA	55	1 (1,8)	55	0 (0,0)
PT Verletzung				
OASIS-3	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Muskelzerrung				
NIRVANA	55	1 (1,8)	55	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Hinsichtlich der häufigsten UE, die zum Therapieabbruch führten, blieb die Anzahl an Patientinnen mit einem Ereignis gering und ohne ein erkennbares Muster. Die häufigsten UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bei insgesamt 14 Patientinnen im Elinzanetant-Arm und bei keiner Patientin in Kontrollarm über alle Studien hinweg auf. Die am häufigsten berichteten PT waren dabei Erschöpfung (13 Patientinnen im Elinzanetant-Arm und keine Patientin im Kontrollarm) und Schmerz (eine Patientin im Elinzanetant-Arm und keine Patientin im Kontrollarm). Beide PT gehören zur SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Weitere häufige UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in der SOC

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Hier traten über alle Studien hinweg bei insgesamt 16 Patientinnen im Elinzanetant-Arm und bei 12 Patientinnen im Kontrollarm ein Ereignis auf. Insgesamt waren die Patientenzahlen pro unerwünschtem Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, gering und es zeigte sich keine auffällige Häufung spezifischer UE, die konsistent über alle Studien hinweg zu Therapieabbrüchen geführt haben. Auch waren alle UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht-schwer und gut therapiebar. Darüber hinaus zeigen die Ereigniszeit-Analysen dass die Abbrüche hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftraten.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Studie **SOC** **PT**	**Elinzanetant**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	313	5 (1,6)	314	0 (0,0)
PT Erschöpfung				
	313	5 (1,6)	314	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Asthma				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
	313	4 (1,3)	314	0 (0,0)
PT Alopezie				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Ausschlag				
	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
PT Lichtempfindlichkeitsreaktion				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Trockene Haut				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	313	9 (2,9)	314	5 (1,6)
PT Abdominalschmerz				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Diarrhö				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Dyspepsie				
	313	1 (0,3)	314	2 (0,6)
PT Schmerzen Oberbauch				
	313	3 (1,0)	314	0 (0,0)
PT Übelkeit				
	313	2 (0,6)	314	2 (0,6)
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung				
	313	2 (0,6)	314	1 (0,3)
PT Schmerzen Unterbauch				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
	313	9 (2,9)	314	1 (0,3)
PT Kopfschmerzen				
	313	4 (1,3)	314	0 (0,0)
PT Schwindelgefühl				
	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
PT Schläfrigkeit				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Amnesie				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Dysgeusie				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Lethargie				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Multiple Sklerose				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
PT Vertigo				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Tinnitus				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
	313	8 (2,6)	314	1 (0,3)
PT Angst				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Depression				
	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
PT Apathie				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Depressive Verstimmung				
	313	3 (1,0)	314	0 (0,0)
PT Nervosität				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Schlaflosigkeit				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Suizidgedanken				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	313	3 (1,0)	314	1 (0,3)
PT Arthralgie				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Myalgie				
	313	1 (0,3)	314	1 (0,3)
PT Knochenschmerzen				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Muskelspasmen				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Untersuchungen				
	313	3 (1,0)	314	3 (1,0)
PT Alanin-Aminotransferase erhöht				
	313	0 (0,0)	314	2 (0,6)
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Eosinophilenzahl erhöht				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Follikelstimulierendes Hormon im Blut erniedrigt				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Gewicht erhöht				
	313	2 (0,6)	314	0 (0,0)
PT Leberfunktionstest anomal				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Östradiol erhöht				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
SOC Augenerkrankungen				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Sehen verschwommen				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Endokrine Erkrankungen				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Hyperprolaktinämie				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	313	1 (0,3)	314	1 (0,3)
PT Vaginale Blutung				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Vulvovaginale Trockenheit				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
SOC Gefäßerkrankungen				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Hypertonie				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
	313	3 (1,0)	314	1 (0,3)

Studie SOC PT	Elinzanetant		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Bronchitis				
	313	0 (0,0)	314	1 (0,3)
PT Epiglottitis				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Herpes zoster				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Sinusitis				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Hyperkaliämie				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)
PT Verletzung				
	313	1 (0,3)	314	0 (0,0)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt

Auch während der 52-wöchigen Studiendauer war kein Muster erkennbar. Das PT Erschöpfung aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5 Patientinnen im Elinzanetant-Arm (1,6%) vs. keine Patientin im Kontrollarm) war am häufigsten vertreten. Weitere häufige UE, die zum Therapieabbruch führten, waren aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (4 Patientinnen im Elinzanetant-Arm (1,3%) vs. keine Patientin im Kontrollarm), aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (9 Patientinnen im Elinzanetant-Arm (2,9%) vs. 5 Patientinnen im Kontrollarm (1,6%)) und aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems (9 Patientinnen im Elinzanetant-Arm (2,9%) vs. eine Patientin im Kontrollarm (0,3%)). Im Rahmen der Behandlung über 52 Wochen zeigte sich auch bei den Abbrüchen aufgrund von UE kein neues Ergebnis. Es wurden keine zusätzlichen oder unerwarteten UE beobachtet, die über die in der 12-wöchigen Behandlungsdauer erhobenen Abbrüchen aufgrund UE hinausgingen. Darüber hinaus waren alle UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht-schwer und sind im Allgemeinen gut therapierbar. Zusätzlich bestätigt die Ereigniszeit-Analyse, dass die Abbrüche hauptsächlich zu Beginn der Studie in einem Zeitfenster von 4 Wochen auftraten und bis zu 52 Wochen kaum weitere Ereignisse verzeichnet wurden. Damit bestätigt sich das Sicherheitsprofil von Elinzanetant auch bei längerer Therapiedauer.

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

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde in den Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 und NIRVANA erhoben. Eine Meta-Analyse fasst die Ergebnisse dieser Studien nach zwölf Wochen zusammen. Patientinnen in der Studie NIRVANA, die schon davor in einer der OASIS-Studien waren, werden für die meta-analytische Zusammenfassung ausgeschlossen. Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien auf Basis des FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Für weitere Details zu den Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

[16] unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden in allen maßgeblichen Analysen die patientenrelevanten Endpunkte auf mögliche Effektmodifikationen durch die in Abschnitt 4.2.5.5 aufgeführten Subgruppen untersucht. Unabhängig davon, ob für den jeweiligen Endpunkt Subgruppenanalysen a priori geplant waren, wurden diese für alle für den Zusatznutzen relevanten Endpunkte anhand der Meta-Analyse durchgeführt.

Die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Zielpopulation dieser Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-109 dargestellt. Nachfolgend sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion zusammengefasst.

Tabelle 4-108: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Analysen zu Woche 12 und zu Woche 50/52)

Endpunkt	Region[a]	Häufigkeit moderater bis schwere Hitzewallungen in den 14 Tagen vor Screening[b]
Morbidität/Symptomatik		
VMS-Häufigkeit	●	○
VMS-Schweregrad	●[c]	○
Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD	○	○
PROMIS SD-SF-8b	●[c]	○
ISI	○	○
BDI-II	○	○
PSQI	○	○
EQ-5D VAS	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MENQOL/MENQOL-I	●[c]	○
Unerwünschte Ereignisse		
UE[d]	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

a: In der SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2 und OASIS-3 Stratifizierungsvariable
b: In der NIRVANA Stratifizierungsvariable
c: Diese Endpunkte waren nur in der OASIS-1, OASIS-2 und OASIS-3 a priori geplant.

d: Es wurden die Endpunkte Gesamtraten UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Abbruch von Elinzanetant/Placebo führten, dargestellt. Häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, werden ebenfalls dargestellt.

Die Wirksamkeitsendpunkte werden anhand der FAS-Population ausgewertet und die Sicherheitsendpunkte anhand der SAF-Population. Diese Populationen umfassen Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 nicht.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-109 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-109: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Analysen zu Woche 12 und Woche 50/52

Endpunkt	Region		Häufigkeit moderater bis schwere Hitzewallungen in den 14 Tagen vor[a] Screening
	Zu Woche 12 (Meta-Analyse)	Zu Woche 50/52 (OASIS-3)	Zu Woche 12 (NIRVANA)
Morbidität/Symptomatik			
VMS-Häufigkeit			
Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS[b]	SWITCH:1: 0,7521 OASIS-1: 0,5520 OASIS-2: 0,2670 OASIS-3: 0,1389 NIRVANA: 0,4313	**0,0367**	0,2290
Mittlere Veränderung der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	0,7804	0,0616	0,2010
VMS-Schweregrad			
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS	0,7399	0,9679	0,3353
Mittlere Veränderung des Schweregrads milder, moderater und schwerer VMS	0,3700	0,9247	0,9012
Mittlere Veränderung des Schweregrads moderater und schwerer VMS (inkl. milde VMS nach Baseline)	0,2849	0,2222	n.d.
Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD			
Mittlere Veränderung der Häufigkeit der nächtlichen Aufwachphasen[b]	SWITCH:1: 0,9848 OASIS-1: 0.1554 OASIS-2: 0,2100 OASIS-3: 0,4962	0,4895	n.d.
Mittlere Veränderung der Häufigkeit an Tagen mit erheblichen oder sehr starken Schlafstörungen	0,5781	0,5948	0,1800
Schlafstörungen gemessen anhand des PROMIS SD-SF-8b			
Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b T-Gesamtscores[b]	OASIS-1: 0,7028 OASIS-2: 0,2792 OASIS-3: 0,7338 NIRVANA: 0,7589	0,8925	0,1223

Endpunkt	Region		Häufigkeit moderater bis schwere Hitzewallungen in den 14 Tagen vor[a] Screening
	Zu Woche 12 (Meta-Analyse)	Zu Woche 50/52 (OASIS-3)	Zu Woche 12 (NIRVANA)
Schweregrad der Schlafstörungen gemessen anhand des ISI			
Mittlere Veränderung des ISI-Gesamtscores	0,6795	-	0,1661
PSQI (SWITCH-1)			
Mittlere Veränderung des PSQI-Gesamtscores	0,9387	-	n.d.
Mittlere Veränderung der subjektiven Schlafqualität	0,8044	-	n.d.
Mittlere Veränderung der Schlaflatenz	0,5063	-	n.d.
Mittlere Veränderung der Schlafdauer	0,5891	-	n.d.
Mittlere Veränderung der Schlafeffizienz	0,7910	-	n.d.
Mittlere Veränderung der Schlafstörungen	0,9594	-	n.d.
Mittlere Veränderung des Schlafmittelkonsums	**0,0187**	-	n.d.
Mittlere Veränderung der Tagesmüdigkeit	0,4371	-	n.d.
Depressive Symptome gemessen anhand des BDI-II			
Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtscores	0,9939	-	n.d.
EQ-5D VAS			
Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS	0,6690	-	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL			
Mittlere Veränderung des MENQOL-Gesamtscores	0,1491	0,6784	n.d.
Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne	0,5300	0,2876	n.d.
Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne	**0,0294**	0,7607	n.d.

Endpunkt	Region		Häufigkeit moderater bis schwere Hitzewallungen in den 14 Tagen vor[a] Screening
	Zu Woche 12 (Meta-Analyse)	Zu Woche 50/52 (OASIS-3)	Zu Woche 12 (NIRVANA)
Mittlere Veränderung der physischen Domäne	0,4555	0,1843	n.d.
Mittlere Veränderung in der sexuellen Domäne	0,5271	0,6784	n.d.
Lebensqualität gemessen anhand des MENQOL-I (Studie SWITCH-1)			
Mittlere Veränderung des MENQOL-I-Gesamtscores	0,8691	-	n.d.
Mittlere Veränderung der vasomotorischen Domäne	0,8729	-	n.d.
Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne	0,4015	-	n.d.
Mittlere Veränderung der physischen Domäne	0,1121	-	n.d.
Mittlere Veränderung in der sexuellen Domäne	0,1413	-	n.d.
Unerwünschte Ereignisse[c]			
Gesamtrate UE			
Jegliche UE	0,9795	0,4003	0,3607
Schwere UE	0,7025	0,5612	-
SUE	0,8835	0,6278	-
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,3461	0,4569	-
UE nach SOC und PT			
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,0756	-	n.d.
PT Erschöpfung	0,9989	0,8777	n.d.
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,1417	-	n.d.
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,8448	-	n.d.
PT Diarrhö	-	0,7953	n.d.

Endpunkt	**Region**		**Häufigkeit moderater bis schwere Hitzewallungen in den 14 Tagen vor[a] Screening**
	Zu Woche 12 (Meta-Analyse)	**Zu Woche 50/52 (OASIS-3)**	**Zu Woche 12 (NIRVANA)**
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	0,9942	-	n.d.
PT Schmerzen Oberbauch	0,9405	-	n.d.
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,8443	0,8671	n.d.
PT Kopfschmerzen	0,8901	-	n.d.
PT Schwindelgefühl	0,2541	-	n.d.
PT Schläfrigkeit	0,7633	0,3573	n.d.
SOC Psychiatrische Erkrankungen	0,6054	-	n.d.
PT Depressive Verstimmung	-	-	n.d.
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	0,3702	-	n.d.
PT Muskelspasmen	0,8179	-	n.d.
SOC Gefäßerkrankungen	-	0,2384	n.d.

a: Nur für die Studie NIRVANA

b: Aufgrund von Heterogenität werden die Interaktionstests der einzelnen Studien dargestellt.

c: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch von Elinzanetant/Placebo führten, dargestellt. Häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, werden ebenfalls dargestellt.

-: Die Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst. Zusätzlich wurde in dem Fall von binären Analysen die Subgruppenanalyse nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppenkategorie auftraten.

n.d.: Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt, da der Endpunkt für die Subgruppe entweder nicht erhoben wurde, oder im Fall von SOC & PT der Endpunkt in der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist.

Die Wirksamkeitsendpunkte werden anhand der FAS-Population ausgewertet und die Sicherheitsendpunkte anhand der SAF-Population. Diese Populationen umfassen Patientinnen in der Menopause mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die für eine Hormontherapie nicht in Frage kommen oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

In der Gesamtschau aller untersuchten Subgruppen konnte insgesamt somit keine Häufung von signifikanten Interaktionen für bestimmte Subgruppenmerkmale identifiziert werden (siehe Tabelle 4-109). Es lassen sich keine systematischen Muster erkennen und somit kann kein Rückschluss auf fazitrelevante Effektmodifikatoren gezogen werden. Infolgedessen kann ein Einfluss der betrachteten Subgruppen auf den Behandlungseffekt ausgeschlossen werden und es ist davon auszugehen, dass alle Patientengruppen gleichermaßen von der Therapie mit Elinzanetant profitieren. Vor diesem Hintergrund erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für die Zielpopulation der Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die keine Kandidatinnen für eine HT sind. Nachfolgend werden ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest beschrieben.

4.3.1.3.2.1 VMS-Häufigkeit – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS zeigt sich für die Studie OASIS-3 zu Woche 50 jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (p-Wert des Interaktionstests=0,0367) mit gleichgerichtetem Effekt. Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen, die in Nordamerika eingeschlossen wurden als auch in der Subgruppe der Patientinnen, die nicht in Nordamerika (Rest der Welt) eingeschlossen wurden, besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant.

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt VMS-Häufigkeit bis zu Woche 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OASIS-3)

Endpunkt Subgruppe		**Elinzanetant**			**Placebo**			**Elinzanetant vs. Kontrolle**		
Studie OASIS-3	**Ausprägung**	**n**	**Baseline Mean (SD)**	**LS-Mean [95%-KI]**	**n**	**Base-line Mean (SD)**	**LS-Mean [95%-KI]**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI]**	**Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater und schwerer VMS										
Region (p-Wert des Interaktionstests=0,0367)										
	Nordamerika	134	6,38 (4,88)	-4,36 [-4,60; -4,12]	138	6,26 (6,48)	-2,87 [-3,10; -2,63]	-1,49 (0,17) [-1,83; -1,15]	-1,05 [-1,30; -0,79]	**<0,0001**
	Rest der Welt	175	6,97 (8,52)	-5,11 [-5,46; -4,76]	175	7,26 (5,86)	-2,98 [-3,33; -2,64]	-2,13 (0,25) [-2,61; -1,64]	-0,91 [-1,13; -0,69]	**<0,0001**

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

4.3.1.3.2.2 PSQI – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt mittlere Veränderung des Schlafmittelkonsums im PSQI zeigt sich in der Studie SWITCH-1 eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Region (p-Wert des Interaktionstests=0,0187). In der Subgruppe der Patientinnen, die in Nordamerika eingeschlossen wurden, besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant. In der Subgruppe der Patientinnen, die in anderen Regionen (Rest der Welt) eingeschlossen wurden, besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt PSQI bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SWITCH-1)

Endpunkt Subgruppe		**Elinzanetant**			**Placebo**			**Elinzanetant vs. Kontrolle**		
Studie SWITCH-1	**Ausprägung**	**n**	**Baseline MW (SD)**	**LS-Mean [95%-KI]**	**n**	**Baseline MW (SD)**	**LS-Mean [95%-KI]**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI]**	**Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung des Schlafmittelkonsums										
Region (p-Wert des Interaktionstests Schlafmittelkonsum=0,0187)										
	Nordamerika	29	0,59 (0,98)	-0,14 [-0,31; 0,03]	24	0,25 (0,74)	0,17 [-0,03; 0,36]	-0,31 (0,13) [-0,57; -0,05]	-0,66 [-1,21; -0,10]	**0,0206**
	Rest der Welt	22	0,32 (0,84)	-0,03 [-0,18; 0,12]	21	0,00 (0,00)	-0,12 [-0,27; 0,04]	0,09 (0,11) [-0,13; 0,30]	0,25 [-0,35; 0,85]	0,4222

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

4.3.1.3.2.3 MENQOL/MENQOL-I – Subgruppenanalysen

MENQOL zu Woche 12 (Meta-Analyse)

Für die mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne zeigt sich eine in der Meta-Analyse statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Region (p-Wert des Interaktionstests=0,0294). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen aus Nordamerika als auch in der Subgruppe der Patientinnen, die nicht aus Nordamerika kamen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Elinzanetant, wobei dieser nur in der Subgruppe der Patientinnen aus Nordamerika statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-112: Mittelwerte und Veränderung von Baseline im Studienverlauf (MMRM-Analyse) für den Endpunkt MENQOL bis zu Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Endpunkt Subgruppe		**Elinzanetant**			**Placebo**			**Elinzanetant vs. Kontrolle**		
Studie Meta-Analyse	**Ausprägung**	**n**	**Baseline MW (SD)**	**LS-Mean [95%-KI]**	**n**	**Baseline MW (SD)**	**LS-Mean [95%-KI]**	**LS-Mean Differenz (SE) [95%-KI]**	**Hedges' g [95%-KI]**	**p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung der psychosozialen Domäne										
Region (p-Wert des Interaktionstests=0,0294)										
	Nordamerika	286	3,16 (1,82)	-0,98 [-1,09; -0,87]	292	3,12 (1,76)	-0,69 [-0,80; -0,58]	-0,29 (0,08) [-0,44; -0,13]	-0,31 [-0,47; -0,14]	**0,0003**
	Rest der Welt	305	3,17 (1,71)	-0,72 [-0,84; -0,60]	309	3,43 (1,80)	-0,68 [-0,80; -0,56]	-0,04 (0,08) [-0,20; 0,13]	-0,04 [-0,19; 0,12]	0,6501

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

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche

herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch/ niedrig>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/ nein>	<hoch/ niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-116 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-118 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-121 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant in der vorliegenden Indikation liegen die randomisierten, doppelblinden, parallelen, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-II-Studie NIRVANA, die Phase-IIb-Studie SWITCH-1 und die Phase-III-Studien OASIS-1, OASIS-2 und OASIS-3 vor. Gemäß § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entsprechen die Studien aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib [9].

Bei den Studien erfolgte jeweils die Randomisierung durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patientinnen hinsichtlich prognostischer Faktoren in eine der Behandlungsgruppen jeweils adäquat war. Sowohl die Patientinnen als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung nach der Randomisierung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, liegen nicht vor. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Um potenzielle Verzerrungen zu vermeiden, wurden doppelt-randomisierte Patientinnen in der Studie NIRVANA bei der Durchführung der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, da ihre erneute Teilnahme die Annahme unabhängiger Beobachtungen verletzt hätte, die für statistische Auswertungen, insbesondere bei gepoolten Analysen oder Meta-Analysen, grundlegend ist.

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und wurden adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips ausgewertet. Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Wirksamkeitsendpunkte sind mit standardisierten und etablierten Methoden bzw. Fragebögen erfasst worden und auch die Erfassung der Endpunkte zu UE erfolgte nach internationalen Standards. Folglich ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls niedrig. Es ergeben sich auch hier keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, sodass auch auf Endpunktebene das Verzerrungspotenzial niedrig ist.

In dem vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse der Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 sowie der NIRVANA mittels IPD-Meta-Analyse bei homogener Datenlage zu Woche 12 zusammengefasst. Zeigen die Daten eine Heterogenität (p-Wert des Interaktionstest <0,05), wird kein gepoolter Gesamtschätzer gebildet; stattdessen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse. Ergänzend wird die randomisierte 52-wöchige Behandlungsphase der Studie OASIS-3 dargestellt. Die Wechseljahre stellen eine Übergangsphase im Leben einer Frau dar. In dieser Zeit verändert sich die Symptomatik häufig.

Bei moderaten bis schweren VMS, die durch die Menopause bedingt sind, handelt es sich um ein vorübergehendes Symptom mit individuell variierender Symptomdauer [25]. VMS sind daher nicht als chronisches Krankheitsbild zu klassifizieren, sondern vielmehr als ein vorübergehendes, zeitlich begrenztes Symptom mit einer rein symptomatischen Therapie, die darauf abzielt, die Akutsymptome zu reduzieren. Daher ist es wichtig, die Behandlung entsprechend den individuellen Bedürfnissen kontinuierlich zu überprüfen. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der symptomatischen Behandlung kann im Rahmen des routinemäßigen Patientenmanagements gemäß der klinischen Praxis und Leitlinien bewertet werden, indem die Behandlung regelmäßig und individuell für jede Patientin überprüft wird, beispielsweise im Rahmen der üblichen unterjährigen Vorsorgeuntersuchungen, Krebsfrüherkennung oder Nachsorgeuntersuchungen [7]. Dabei kann auch ein Auslassversuch in Betracht gezogen werden.

Die Studiendauer von 12 Wochen der Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2 sowie der NIRVANA sowie die Analyse sämtlicher relevanter Endpunkte mittels IPD-Meta-Analyse der Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2, OASIS-3 sowie der NIRVANA zu Woche 12 wird für adäquat erachtet. Diese Auffassung stützt sich unter anderem auf das Methodenpapier 8.0 des IQWiG [62]. Hiernach sei es in der Regel nicht sinnvoll, Langzeitstudien für die Bewertung von Interventionen zur Behandlung akuter Erkrankungen zu fordern, die darauf abzielen, die Krankheitsdauer zu verkürzen und Akutsymptome zu reduzieren [62]. Es wurden bereits in der Vergangenheit zwischen Therapien, die lediglich Symptome lindern, und solchen, die den Krankheitsverlauf modifizieren, unterschieden [87-92]. Für symptomatische Therapien wurde eine kürzere Studiendauer zugrunde gelegt [93]. Die Studie OASIS-3 bietet zudem Nachweise für eine Behandlungsdauer von bis zu 52 Wochen, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase von weiteren vier Wochen nach Beendigung der Therapie. Potenzielle Sicherheitssignale der neu eingeführten Substanz können somit erkannt werden. Zusätzlich erfüllen die vorgelegten Studien die Vorgaben der Zulassungsbehörden sowie die Empfehlungen der “Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women” der EMA [37], in der placebokontrollierte Studien mit einer Studiendauer von drei Monaten vorgesehen sind, um die Wirksamkeit einer Behandlung bei Patientinnen mit täglich mindestens fünf moderaten bis schweren Hitzewallungen nachzuweisen.

Die IPD-Meta-Analyse zu Woche 12 stellt die bestverfügbare Evidenz für Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause und hier insbesondere für die Patientenpopulation, für die eine HT nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben, dar.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT basiert somit auf der meta-analytischen Zusammenfassung mehrerer qualitativ hochwertiger RCT und erlaubt eine Einstufung mit der Evidenzstufe eines Belegs. Bei heterogener Datenlage erfolgt gemäß IQWiG-Methodik eine separate Auswertung der Einzelstudien; zeigen sich dabei konsistente Effekte in dieselbe Richtung, kann dennoch ein Beleg für einen Therapieeffekt abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elinzanetant erfolgt auf Basis 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 Studie OASIS-3 herangezogen. Insgesamt wurden in den Studien 819 Patientinnen, die Elinzanetant (120 mg) erhielten, mit 814 Patientinnen in der Placebogruppe verglichen.

Die HT gilt als wirksame Behandlung für VMS und ist eine etablierte Intervention. Somit ist die HT der empfohlene Therapiestandard 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 [25, 94]. Diese Patientengruppe profitiert uneingeschränkt von der Wirksamkeit der HT, sodass davon auszugehen ist, dass der medizinische Bedarf als gedeckt angesehen werden kann.

Dennoch betonen die Leitlinien, dass eine HT (eine Kombination aus Östrogen und Gestagen für Frauen mit intaktem Uterus oder Östrogen allein für Frauen ohne Uterus) nicht ohne Berücksichtigung der potenziellen und bekannten Nebenwirkungen sowie individueller Risikofaktoren empfohlen werden sollte. Sie sollte nur dann verordnet werden, wenn eine klare Indikation vorliegt und dies auf der Grundlage einer informierten Zustimmung der Patientin geschieht. Darauf basierend ist es möglich, dass eine HT nicht für jede Frau die optimale Wahl ist oder in Frage kommt.

Dies umfasst in dieser Nutzenbewertung die Zielpopulation aus Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, die keine Kandidatinnen für eine HT sind und somit Frauen in der Menopause, für die eine HT nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden haben (Definition der Studienpopulation siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Für diese Patientinnen stehen in Deutschland derzeit neben dem nicht-hormonellen NK3-Rezeptor-Antagonisten Fezolinetant, der aktuell nicht als Standardtherapie durch den G-BA eingestuft wird, keine zugelassenen Behandlungsoptionen zur Verfügung. Dies führt dazu, dass viele alternative, jedoch nicht ausreichend geprüfte und wirksame Therapien in Anspruch genommen werden. Es besteht somit ein dringender Bedarf an wirksamen geprüften nicht-hormonellen Arzneimitteln zur Behandlung von VMS, um die Symptomlast zu verringern und die Lebensqualität der betroffenen Frauen zu verbessern [95-97].

Elinzanetant (Lynkuet®) ist der erste duale, nicht-hormonelle, oral einmal täglich einzunehmende Antagonist der NK1- und NK3-Rezeptoren zur symptomatischen Behandlung von moderaten bis schweren VMS im Zusammenhang mit der Menopause bei Patientinnen, für die eine HT nicht in Frage kommt oder bei Patientinnen verursacht durch eine AET im Zusammenhang mit Brustkrebs (iVMS). Elinzanetant wirkt durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus bei dem es gezielt die Bindung sowohl von Neurokinin B als auch von Substanz P am jeweiligen NK1- bzw. NK3-Rezeptor blockiert, wodurch die Überaktivität von KNDy-Neuronen sowie nachfolgend des Thermoregulationszentrums normalisiert werden [1-3]. Damit bewirkt Elinzanetant eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung von Hitzewallungen und indirekt damit verbundener Schlafstörungen während der Wechseljahre. Darüber hinaus wird angenommen, dass über die Blockade der NK1-Rezeptoren in den Wechseljahren zusätzlich direkt Signalwege der Schlafregulation günstig beeinflusst werden können [1-3].

Im 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

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse zu Woche 12 werden in

Tabelle 4-124 zusammengefasst. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen der Studie OASIS-3 zu Woche 50/52 werden in Tabelle 4-125 aufgeführt.

Es zeigten sich unter Elinzanetant bezüglich der Morbiditätsendpunkte, Endpunkte zur gesundheitbezogenen Lebensqualität 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 statistisch signifikant und klinisch relevant Schlafstörungen, sowohl solche die durch nächtliche VMS bedingt 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 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Tabelle 4-124: 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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥80% der Häufigkeit milder, moderater und schwerer VMS	RR: 2,04 [1,68; 2,46] p-Wert: <**0,0001**	Beleg für einen **erheblichen Zusatznutzen**

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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**

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
VMS und nächtliche Schlafstörungen		
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**
Schwere der Schlaflosigkeit gemessen anhand des ISI		

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

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.		

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 Abschnitt 4.3.1.3.1.6 (PSQI) und 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 4-125: 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**

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**

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.		

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 hervorsticht. Die Ergebnisse der Subscores befinden sich 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 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 Gesundheitszustandes:

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: 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.

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], p-Wert: <0,0001, Hedges' g: -0,48 [-0,58; -0,38]). 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 ≥50% bzw. ≥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 ≥50% bzw. ≥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 ≥50% bzw. ≥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.

In der Studie OASIS-3 zeigten die durchgeführten Auswertungen der **partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥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 ≥50% bzw. ≥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 ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit moderater VMS bis Woche 12 ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit moderater und/oder schwerer bzw. milder, moderater und schwerer 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 ≥50% bzw. ≥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 ≥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 ≥80% der moderater VMS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.** In Bezug auf die Zeit bis zur partiellen Reduktion um ≥50% bzw. ≥80% der Häufigkeit moderater und schwerer bzw. milder, moderater und schwerer VMS ergibt sich einen **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-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 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 (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.

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.

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 BDI-II, Gesundheitszustand gemessen anhand des 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 (MENQOL)

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)

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 SOC und 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 Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT)), die zum Abbruch führten, war dabei nicht erkennbar (Tabelle 4-124, Tabelle 4-125 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 häufigen schweren oder 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).

Alle hier aufgeführten häufigen PT-Ereignisse waren nicht schwer. Außerdem wird Elinzanetant bei korrekter Einnahme am Abend verabreicht. Einschränkungen über den Tag durch Erschöpfung treten in der Regel nicht auf [98]. 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 als relevante 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 häufigen Signale wurden hinsichtlich der Schwere als nicht schwer eingestuft und in der OASIS 3 Studie nicht verzeichnet. Somit ergibt sich k**ein 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 überwiegend 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 von keiner Relevanz hinsichtlich der Schwere bzw. hatte keinen relevanten 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 Einnahme von Elinzanetant keine relevanten Einschränkungen im Alltag mit sich bringt, belegt durch eine morgendliche Fahrsimulation [98]. 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). Alle hier aufgeführten häufigen PT-Ereignisse waren nicht schwer und führten nicht relevant vermehrt 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 (Tabelle 4-124). 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. Außerdem traten grundsätzlich keine relevanten schweren oder schwerwiegenden UE zu diesem PT auf und wurden nicht relevant vermehrt 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 waren alle hier aufgeführten häufigen PT-Ereignisse nicht schwer und der Effekt konnte auch in der Studie OASIS-3 nicht bestätigt werden. Relevant vermehrte 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.

Gesamtschau der Ergebnisse

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 Elinzanetant signifikant häufiger auf und werden sowohl in der Meta-Analyse als auch in der Studie OASIS-3 beobachtet und können 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 UE nach SOC und PT wurden festgestellt, jedoch nahezu ausschließlich 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.

Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Elinzanetant (Lynkuet®) ist der erste duale, nicht-hormonelle, oral einmal täglich einzunehmende Antagonist der NK1- und NK3-Rezeptoren zur symptomatischen Behandlung von moderaten bis schweren VMS im Zusammenhang mit der Menopause und hier insbesondere für die Patientenpopulation, für die eine HT nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Therapie entschieden habt oder bei Patientinnen, bei denen die Symptome durch AET im Zusammenhang mit Brustkrebs verursacht wurden (iVMS).

Im Bereich Morbidität und Symptomatik zeigt sich eine konsistente, klinisch relevante Reduktion sowohl in der Häufigkeit als auch im Schweregrad der VMS. Die Effekte werden in beiden Auswertungen als **beträchtlich bis erheblich** eingestuft, mit Ausnahme der mittleren Veränderung des Schweregrads moderater bis schwerer VMS, die in der Meta-Analyse als gering bewertet wurde. Somit ermöglicht Elinzanetant es den Patientinnen, wieder vollständig am Alltag teilzunehmen, ihre Aktivitäten seltener zu unterbrechen und weniger durch starkes Schwitzen eingeschränkt zu sein.

Auch die direkte und indirekte Verbesserung der Schlafproblematik in den Wechseljahren ist durchgängig belegt, mit **beträchtlichem Zusatznutzen** in nahezu allen untersuchten Endpunkten zu den verschiedenen Aspekten des Schlafs. Elinzanetant kann somit den signifikanten medizinischen Bedarf nach einer effektiven Behandlung von VMS nachweislich stillen.

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, Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich eine deutliche Verbesserung in den MENQOL-Scores. Während der Gesamtscore zunächst einen **geringen Zusatznutzen** zeigte, unterstreichen die Ergebnisse der Studie SWITCH-1 mit einem

erheblichen Zusatznutzen in mehreren Subskalen, insbesondere im Bereich vasomotorischer und physischer Beschwerden, die klinische Relevanz. Dies zeigt, dass sich die verringerte Morbidität und Symptomatik direkt in verbessertem Wohlbefinden und einer gesteigerten Lebensqualität niederschlägt.

Dem steht ein überzeugendes Sicherheitsprofil gegenüber. Die unter Elinzanetant beobachteten UE waren nahezu ausschließlich als nicht schwer einzustufen. Schwere oder schwerwiegende UE wurden nur in Einzelfällen beobachtet und traten in vergleichbarer Häufigkeit in beiden Studienarmen auf. In den Studien traten keine UE auf, die zum Tod führten. Studienabbrüche traten, wenn überhaupt, frühzeitig auf, ohne dass spezifische Gründe dokumentiert wurden. Auf Basis der vorliegenden Daten im Anwendungsgebiet zur Behandlung von moderaten bis schweren VMS, die mit der Menopause assoziiert sind, ergaben sich über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen in der Studie OASIS-3 keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse. Einige UE nach SOC und PT wurden festgestellt, jedoch nahezu ausschließlich als nicht schwer eingestuft und gelten daher als gut behandelbar.

In der Gesamtschau überwiegt der nachgewiesene klinische Nutzen von Elinzanetant deutlich die potenziellen Risiken, sodass insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ festzustellen ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen mit moderaten bis schweren VMS assoziiert mit der Menopause, 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[a]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

a: 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.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

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

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Koysombat K, Tsoutsouki J, Patel AH, Comninos AN, Dhillo WS, Abbara A. Kisspeptin and neurokinin B: roles in reproductive health. Physiol Rev. 2025;105(2):707-64.
2. Sassarini J, Anderson RA. Elinzanetant: a phase III therapy for postmenopausal patients with vasomotor symptoms. Expert Opin Investig Drugs. 2024;33(1):19-26.
3. Skorupskaite K, Anderson RA. Hypothalamic neurokinin signalling and its application in reproductive medicine. Pharmacol Ther. 2022;230:107960.
4. Maki P, Trigg A, Joffe H, Nappi RE, Panay N, Simon J, et al. Abstracts 2025 Annual Meeting of The Menopause Society, October 21-25, 2025, Orlando, FL: S-19 Elinzanetant improves sleep disturbances in menopausal women partially independently of reductions in vasomotor symptoms. Menopause. 2025;32(12):1172-260.
5. Kingsberg S, Banks V, Caetano C, Janssenswillen C, Moeller C, Schoof N, et al. Real-world clinical evaluation of natural and induced vasomotor symptoms in the USA and Europe. Climacteric. 2024;27(4):364-72.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fezolinetant (Vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6755/2024-08-01_AM-RL-XII_Fezolinetant_D-1035_BAnz.pdf. [Zugriff am: 23.01.2026]
7. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Lynkuet® 60 mg Weichkapseln. Stand November 2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2024-B-304. Elinzanetant zur Behandlung vasomotorischer Symptome. 2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsames Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025, in Kraft getreten am 18. November. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
10. Bayer AG. Clinical Study Protocol - Overall Assessment of efficacy and Safety of elinzanetant In patients with vasomotor Symptoms (OASIS-3). Protocol Version: 3.0. 2022.
11. Avis NE, Levine BJ, Coeytaux R. Results of a pilot study of a cooling mattress pad to reduce vasomotor symptoms and improve sleep. Menopause. 2022;29(8):973-8.
12. Sauer T, Tottenham LS, Ethier A, Gordon JL. Perimenopausal vasomotor symptoms and the cortisol awakening response. Menopause. 2020;27(11):1322-7.
13. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung - gemäß § 35a SGB VModul 4 A - Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7459/2024_01_25_Modul4A_Fezolinetant.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
14. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. Menopause. 2014;21(9):924-32.

15. Whiteley J, DiBonaventura M, Wagner JS, Alvir J, Shah S. The impact of menopausal symptoms on quality of life, productivity, and economic outcomes. J Womens Health (Larchmt). 2013;22(11):983-90.
16. Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Fehnel SE, Clark RV. Healthcare seeking and treatment for menopausal symptoms in the United States. Maturitas. 2007;58(4):348-58.
17. Avis NE, Ory M, Matthews KA, Schocken M, Bromberger J, Colvin A. Health-related quality of life in a multiethnic sample of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Med Care. 2003;41(11):1262-76.
18. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. Menopause. 2009;16(5):860-9.
19. Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark RV. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. Maturitas. 2009;62(2):153-9.
20. Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. BMJ. 1993;307(6908):836-40.
21. Madsen TE, Sobel T, Negash S, Shrout Allen T, Stefanick ML, Manson JE, et al. A Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause. Int J Womens Health. 2023;15:825-36.
22. Reed SD, Ludman EJ, Newton KM, Grothaus LC, LaCroix AZ, Nekhlyudov L, et al. Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. Maturitas. 2009;62(3):306-10.
23. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, Majumder K, Fear R, Marshall T, et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. Climacteric. 2006;9(1):49-58.
24. Hunter MS, Grunfeld EA, Mittal S, Sikka P, Ramirez AJ, Fentiman I, et al. Menopausal symptoms in women with breast cancer: prevalence and treatment preferences. Psychooncology. 2004;13(11):769-78.
25. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinienprogramm: Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen. 2020.
26. Haberland C, Barclay M, Lehane A, Whyman S, Gater A, Wikstrom H, et al. Exit Interviews Examining Changes to Mood and Work/Productivity Impacts Related to Vasomotor Symptoms: Perspectives of Postmenopausal Women Receiving Elinzanetant in Phase III Clinical Trials. Patient. 2025;18(6):687-97.
27. Malmberg C, Althin R, Olofsson S. Productivity loss related to vasomotor symptoms (VMS) during menopausal transition among women in the Nordics. Lund, Sweden. IHE REPORT. 2024.
28. Rumler A, Stein M. Menopause@work: Handlungsempfehlungen für Unternehmen. 2025. Verfügbar unter: https://www.barmer.de/resource/blob/1345774/bbd7d1a9330f35e516428837f10281d7/leitfaden-menopause-work-60127-data.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
29. Stute P, Spyropoulou A, Karageorgiou V, Cano A, Bitzer J, Ceausu I, et al. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. Maturitas. 2020;131:91-101.

30. Birkhäuser M. Depressionen und Angstzustände im Klimakterium [Climacteric depression and anxiety]. Ther Umsch. 2021;78(8):427-34.
31. Vousoura E, Spyropoulou AC, Koundi KL, Tzavara C, Verdeli H, Paparrigopoulos T, et al. Vasomotor and depression symptoms may be associated with different sleep disturbance patterns in postmenopausal women. Menopause. 2015;22(10):1053-7.
32. Zervas IM, Lambrinoudaki I, Spyropoulou AC, Koundi KL, Voussoura E, Tzavara C, et al. Additive effect of depressed mood and vasomotor symptoms on postmenopausal insomnia. Menopause. 2009;16(4):837-42.
33. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? Menopause. 2018;25(5):520-30.
34. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Anderson DJ, Kuh D, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(6):898 e1- e16.
35. Brown L, Bryant C, Brown VM, Bei B, Judd FK. Self-compassion weakens the association between hot flushes and night sweats and daily life functioning and depression. Maturitas. 2014;78(4):298-303.
36. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation. 2003.
37. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women. 2005. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-hormone-replacement-therapy-oestrogen-deficiency-symptoms-postmenopausal-women-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
38. Kuhl H, Wiegratz I. Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause. In: Domschke W, Berger M, Hohenberger W, Meinertz T, Possinger, (Hrsg.). Therapie-Handbuch. München: Urban & Fischer; 2010. S. 1-18.
39. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X, Aracena B, et al. Quality of life after the menopause: a population study. Maturitas. 2000;34(1):17-23.
40. Nappi RE, Siddiqui E, Todorova L, Rea C, Gemmen E, Schultz NM. Prevalence and quality-of-life burden of vasomotor symptoms associated with menopause: A European cross-sectional survey. Maturitas. 2023;167:66-74.
41. DiBonaventura MD, Chandran A, Hsu MA, Bushmakin A. Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. Int J Womens Health. 2013;5:261-9.
42. DePree B, Shiozawa A, King D, Schild A, Zhou M, Yang H, et al. Association of menopausal vasomotor symptom severity with sleep and work impairments: a US survey. Menopause. 2023;30(9):887-97.
43. Woods NF, Hohensee C, Carpenter JS, Cohen L, Ensrud K, Freeman EW, et al. Symptom clusters among MsFLASH clinical trial participants. Menopause. 2016;23(2):158-65.
44. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 2017.

45. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28(2):193-213.
46. Davis SR, Baber RJ. Treating menopause - MHT and beyond. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(8):490-502.
47. Shalhoub H, Barclay M, Jones R, Wikstrom H, Trigg A, O'Sullivan K, et al. Qualitative Assessment of Women's Experiences of Sleep Disturbances Associated with Menopause to Evaluate the Content Validity of Patient-Reported Outcomes. ISPOR Europe; Glasgow, Scotland, UK2025. S. PCR199.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fezolinetant (Vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10704/2024-08-01_AM-RL-XII_Fezolinetant_D-1035_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
49. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. Braz J Psychiatry. 2013;35(4):416-31.
50. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38(3):609-25.
51. Rapkin AJ, Mikacich JA, Moatakef-Imani B, Rasgon N. The clinical nature and formal diagnosis of premenstrual, postpartum, and perimenopausal affective disorders. Curr Psychiatry Rep. 2002;4(6):419-28.
52. Kuhl H, Wiegratz I. Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution. Bremen: UNI-MED Verlag; 2008.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osilodrostat (endogenes Cushing-Syndrom). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4652/2021-01-07_AM-RL-XII_Osilodrostat_D-573_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pasireotid. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2145/2012-12-06_AM-RL-XII_Pasireotid_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
55. Feng YS, Kohlmann T, Janssen MF, Buchholz I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. Qual Life Res. 2021;30(3):647-73.
56. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4920/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6661/2024-06-20-AM-RL-XII_Avapritinib_D-1011_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
60. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, van Maris B, Ross A, Franssen E, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. Maturitas. 2008;61(1-2):107-21.
61. Yuksel N, Todorova L, Scrine L, Rea C, Bouchard C. Prevalence and impact of vasomotor symptoms due to menopause among women in Canada: A subgroup analysis from an international cross-sectional survey of Women with Vasomotor Symptoms Associated with Menopause (WARM Study). Menopause. 2025;32(1):38-44.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0. 2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
63. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist, Stand: 19.7. . 2023. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html. [Zugriff am: 15.01.2026]
64. ClinicalTrials.gov. NCT03596762: A Study of BAY3427080 (NT-814) in the Treatment of Moderate to Severe Post-menopausal Vasomotor Symptoms (SWITCH-1). Letztes Update: 10. März 2023. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03596762. [Zugriff am: 22.01.2026]
65. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2018-002763-26: A double-blind, randomised, placebo controlled, adaptive design study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of nt-814 in female subjects with moderate to severe vasomotor symptoms associated with the menopause. 2018. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002763-26. [Zugriff am: 22.01.2026]
66. ClinicalTrials.gov. NCT05042362: A Study to Learn More About How Well Elinzanetant Works and How Safe it is for the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) That Are Caused by Hormonal Changes Over 26 Weeks in Women Who Have Been Through the Menopause (OASIS-1). Letztes Update: 27. Juni 2024. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05042362. [Zugriff am: 22.01.2026]
67. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2020-004908-33: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 26 weeks in postmenopausal women. 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004908-33/results. [Zugriff am: 22.01.2026]

68. ClinicalTrials.gov. NCT05099159: A Study to Learn More About How Well Elinzanetant Works and How Safe it is for the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) That Are Caused by Hormonal Changes Over 26 Weeks in Women Who Have Been Through the Menopause (OASIS-2). Letztes Update: 29. Mai 2024. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05099159. [Zugriff am: 22.01.2026]
69. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2020-004855-34: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 26 weeks in postmenopausal women. 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004855-34. [Zugriff am: 22.01.2026]
70. ClinicalTrials.gov. NCT05030584: A Study to Learn More About How Well Elinzanetant Works and How Safe it is for the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) That Are Caused by Hormonal Changes Over 52 Weeks in Women Who Have Been Through the Menopause (OASIS-3). Letztes Update: 01. Dezember 2025. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030584. [Zugriff am: 22.01.2026]
71. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2021-000059-38: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 52 weeks in postmenopausal women. 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000059-38. [Zugriff am: 22.01.2026]
72. ClinicalTrials.gov. NCT06112756: A Study to Learn About How Elinzanetant Works and How Safe it is in Women Having Sleep Disturbances Associated With Menopause (NIRVANA)- Letztes Update: 10. November 2025. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06112756?term=NCT06112756&rank=1. [Zugriff am: 22.01.2026]
73. Clinical Trials Information System (CTIS). 2023-504955-28-01: A study to learn about how elinzanetant works and how safe it is in women having sleep disturbances associated with menopause. 2024. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504955-28-01. [Zugriff am: 22.01.2026]
74. Bayer AG. Clinical Study Report, NT-814, A double-blind, randomised, placebo controlled, adaptive design study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of nt-814 in female subjects with moderate to severe vasomotor symptoms associated with the menopause (SWITCH-1). 2019.
75. Bayer AG. Clinical Study Report, BAY 3427080 / 21651, A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 26 weeks in postmenopausal women (OASIS-1). Version 2.0. 2024.
76. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Panay N, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials. Jama. 2024;332(16):1343-54.
77. Pinkerton JV, Simon J, Panay N, Seitz C, Parke S, Caetano C, et al. Design of OASIS 1 and 2: phase 3 clinical trials assessing the efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. Menopause. 2024;31(6):522-9.
78. Bayer AG. Clinical Study Report, BAY 3427080 / 21652, A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant

for the treatment of vasomotor symptoms over 26 weeks in postmenopausal women (OASIS-2). 2024.
79. Bayer AG. Clinical Study Report, BAY 3427080 / 21810, A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms over 52 weeks in postmenopausal women (OASIS-3). 2024.
80. Panay N, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Pinkerton JV, Simon JA, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2025;185(11):1319-27.
81. Bayer AG. Clinical Study Report, BAY 3427080 / 22423, A randomized, parallel-group treatment, Phase 2, double-blind pilot study to investigate the efficacy and safety of elinzanetant compared with placebo for treatment of sleep disturbances associated with menopause (NIRVANA). 2025.
82. Bayer AG. OASIS 1-3 Patient Feedback Survey Analysis Summary. Stand Februar 2023.
83. Statististisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen - Mikrozensus 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-frauen.html. [Zugriff am: 15.01.2026]
84. Gallicchio L, Miller SR, Kiefer J, Greene T, Zacur HA, Flaws JA. Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study. Menopause. 2015;22(10):1098-107.
85. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. Am J Public Health. 2006;96(7):1226-35.
86. HealthMeasures. PROMIS Sleep Disturbance – Scoring Manual. 2021. Verfügbar unter: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Sleep_Disturbance_Scoring_Manual.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
87. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, Kaunitz AM, Constantine GD, Pickar JH, et al. A 17β-Estradiol-Progesterone Oral Capsule for Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2018;132(1):161-70.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf [Zugriff am: 15.01.2026]
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 470; Opicapon (Parkinsonkrankheit) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag: A16-61; Version 1.0. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1696/2016-10-01_Nutzenbewertung-%20IQWiG_Opicapon-D-258.pdf;. [Zugriff am: 15.01.2026]
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-

3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]

91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 391; Brivaracetam –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag: A16-08; Version 1.0. 2016. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a16-08_brivaracetam_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 802 Fremanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag: A19-44; Version 1.0. 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-44_fremanezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5386/2018-11-01_AM-RL-XII_Extrakt-Cannabis-sativa_D-358_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
94. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Menopause: identification and management: NICE guideline [NG23] - Last updated: 07 November 2024. 2015.
95. Biglia N, Bounous VE, De Seta F, Lello S, Nappi RE, Paoletti AM. Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. Ecancermedicalscience. 2019;13:909.
96. Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E, Stoykova B, Rea C, Gemmen E, et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. Menopause. 2021;28(8):875-82.
97. Stute P, Cano A, Thurston RC, Small M, Lee L, Scott M, et al. Evaluation of the impact, treatment patterns, and patient and physician perceptions of vasomotor symptoms associated with menopause in Europe and the United States. Maturitas. 2022;164:38-45.
98. Francke K, Klein S, Burke J, Schultze-Mosgau MH, Kay G. The Effects of Elinzanetant on Simulated Driving Performance in Healthy Women: A Randomized Phase I Study. Clin Transl Sci. 2025;18(7):e70282.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase [emczd]
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.01.2026
Zeitsegment	1947 to 2024 December 10
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategyminimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Elinzanetant or NT-814 or NT814 or NT 814 or BAY-3427080 or BAY3427080 or BAY 3427080).mp.	124
2	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2904730
3	1 and 2	69

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to December 10, 2024 [ppezv];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.01.2026
Zeitsegment	1946 to December 10, 2024;
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategyminimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Elinzanetant or NT-814 or NT814 or NT 814 or BAY-3427080 or BAY3427080 or BAY 3427080).mp	45
2	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1833981
3	1 and 2	18

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2024 [cctz];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.01.2026
Zeitsegment	November 2024;
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Elinzanetant or NT-814 or NT814 or NT 814 or BAY-3427080 or BAY3427080 or BAY 3427080).mp	58

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	19.01.2026	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	Elinzanetant OR NT-814 or NT814 OR „NT 814“ OR BAY-3427080 OR BAY3427080 OR „BAY 3427080“
	Other terms	
Treffer	**22**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.01.2026

Suchstrategie	Elinzanetant OR NT-814 or NT814 OR „NT 814“ OR BAY-3427080 OR BAY3427080 OR „BAY 3427080“
Treffer	**4**

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	19.01.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Elinzanetant, NT-814, NT814, „NT 814“, BAY-3427080, BAY3427080, „BAY 3427080“
	Does not contain any of these terms	
Treffer	**5**	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Cardoso F, Parke S, Brennan D.J, Briggs P, Donders G, Panay N, Haseli-Mashhadi N, Block M, Caetano C, Francuski M, Haberland C, Laapas K, Seitz C, Zuurman L, (et al.), 2025, Elinzanetant for Vasomotor Symptoms from Endocrine Therapy for Breast Cancer, New England Journal of Medicine. 393(8) (pp 753-763), , 393(8)	A1 andere Population
2.	Trower M, Anderson R.A, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S, (et al.), 2020, Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: A placebo-controlled, randomized trial, Menopause. 27(5) (pp 498-505), , 27(5)	A2 andere Intervention

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	22	17 (Nr. 1 – 17)	5
CTIS	5	4 (Nr. 18 – 21)	1
EU-CTR	4	1 (Nr. 22)	3
Summe	31	22	9

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02865538	Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of NT-814 in Post-Menopausal Women With Vasomotor Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02865538	A2 andere Intervention
2.	NCT04654897	A Single Dose Study to Assess the Mass Balance Recovery, Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-NT-814 in Healthy Male Subjects After Oral Dosing. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04654897	A5 anderer Studientyp
3.	NCT04845841	Single Center, Randomized, Open-label, Cross-over Study to Investigate the Pharmacokinetics of Two Oral Formulations of Elinzanetant After Single Dosing in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04845841	A1 andere Population
4.	NCT04889287	Open-label, One-sequence Crossover Study to Determine the Effects of Multiple Doses of Elinzanetant on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04889287	A1 andere Population
5.	NCT04903821	Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Elinzanetant in Participants With Impaired Hepatic Function (Classified as Child-Pugh A or B) in Comparison to Matched Controls With Normal Hepatic Function.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04903821	A5 anderer Studientyp
6.	NCT04981431	A Randomized, Placebo-controlled, Single-blind, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics After Single and Multiple Dose of Elinzanetant in Japanese Healthy Female Adult Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04981431	A1 andere Population
7.	NCT05028608	Open-label, Fixed Sequence Crossover Study to Investigate the Effects of Carbamazepine on the Pharmacokinetics of Elinzanetant (BAY 3427080) in Healthy Participants.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05028608	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT05061563	An Open-label, Non-randomized,Fixed-sequence Crossover Study to Investigate the Effects of a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics of Elinzanetant (BAY 3427080) as Well as Assessment of the Absolute Bioavailability of Elinzanetant Using a Single Intravenous Microtracer Dose of [13C5]BAY 3427080 in Male and Female Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05061563	A5 anderer Studientyp
9.	NCT05071729	Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Elinzanetant in Participants With Impaired Renal Function in Comparison to Matched Controls With Normal Renal Function. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05071729	A5 anderer Studientyp
10.	NCT05351892	A Combined Single- and Multiple-dose, Open-label, Randomized, 2 x 2 Crossover Study to Investigate the Relative Bioavailability, the Safety and the Tolerability of Elinzanetant (BAY 3427080) in Healthy Female and Male Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05351892	A1 andere Population
11.	NCT05381142	A Randomized, Single-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single and Multiple Doses of Elinzanetant in Chinese Healthy Female Participants 40 to 65 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05381142	A1 andere Population
12.	NCT05471817	Open-label, Fixed Sequence Crossover Study to Determine the Effects of a Single Dose of Elinzanetant (BAY 3427080) on the Pharmacokinetics of Dabigatran Etexilate in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05471817	A1 andere Population
13.	NCT05481528	A Randomized, Double-blind, Placebo- and Moxifloxacin-controlled Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of Single Ascending Supratherapeutic Doses of Elinzanetant in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05481528	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
14.	NCT05587296	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multicenter Study to Investigate Efficacy and Safety of Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Induced by Adjuvant Endocrine Therapy, Over 52 Weeks and Optionally for an Additional up to 2.5 Years in Women With Hormone-receptor Positive Breast Cancer:. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05587296	A1 andere Population
15.	NCT06219902	A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, 4-period, Crossover Study to Investigate Effects of Elinzanetant on Simulated Driving Performance and Cognitive Function in Healthy Women. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06219902	A1 andere Population
16.	NCT07077395	Finding Links Between Hot flASHes and CardioVascular Disease. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07077395	A4 andere Endpunkte
17.	NCT07229404	A Combined Single- and Multiple-dose, Open-label, Randomized, 6 x 3 Crossover Study to Investigate the Relative Bioavailability, Safety and Tolerability of Elinzanetant (BAY 3427080) in Healthy Female Participants. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07229404	A1 andere Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
18.	2022-500201-41-00	(22081) Open-label, fixed sequence crossover study to determine the effects of a single dose of elinzanetant (BAY 3427080) on the pharmacokinetics of dabigatran etexilate in healthy participants. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500201-41-00	A1 andere Population
19.	2023-508265-33-00	A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms caused by adjuvant endocrine therapy, over 52 weeks and optionally for additional up to 3.5 years in women with, or at high risk for developing hormone-receptor positive breast cancer. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508265-33-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
20.	2023-503864-17-00	A study to learn how much elinzanetant gets into the blood, how safe it is and how it affects the body after taking single and multiple amounts in healthy subjects. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503864-17-00	A1 andere Population
21.	2023-503968-16-00	A study to learn about how much elinzanetant gets absorbed in the blood and how safe it is in healthy participants when taken as different types of formulations. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503968-16-00	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
22.	2022-000095-18	A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study to investigate efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms caused by adjuvant endocrine therapy, over 52 weeks and optionally for an additional 2 years in women with, or at high risk for developing hormone-receptor positive breast cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 19.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000095-18	A1 andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SWITCH-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant zur Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind. <u>4 Ko-Primäre Endpunkte:</u> Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 Statistische Hypothesentests werden für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, wobei alle Tests auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% erfolgen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-IIb-Dosisfindungsstudie Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokoll Amendment (7.2.2019) Zusätzlich zu kleineren typografischen und formatierungsbezogenen Korrekturen wurden folgende Änderungen vorgenommen: - Klinische Chemie wurde zu Woche 8 hinzugefügt. - Eine Fußnote wurde zu Einschlusskriterium 3 ergänzt, um weitere Klarheit und Orientierung zur Definition des postmenopausalen Status zu bieten. - Hämoglobin A1c wurde zur Liste der klinisch-chemischen Parameter hinzugefügt. - Der Name des Auftragsforschungsinstituts (Contract Research Organisation, CRO) aktualisiert US-spezifisches Protokoll Amendment (21.5.2019) (aufgrund der Rückmeldung der FDA)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Eine Fußnote wurde zu Ausschlusskriterium 4 hinzugefügt, um die Definition von erheblichem Drogen- oder Alkoholmissbrauch bereitzustellen. - Text wurde zu Ausschlusskriterium 6 hinzugefügt, um klarzustellen, dass Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung ausgeschlossen sind. - Die Fußnote zu Ausschlusskriterium 9 (unkontrollierte Hypertonie) wurde aktualisiert, um die von der FDA geforderte Definition von unkontrollierter Hypertonie aufzunehmen. - DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) wurde der Liste der Abkürzungen hinzugefügt Studienzentrum 13 wurde während der Studie geschlossen, da Bedenken hinsichtlich Unregelmäßigkeiten in den eDiary-Daten von Probanden in der Screening-Phase aufkamen (die betroffenen Studienteilnehmerinnen wurden als Screeningfehler gewertet). Studienzentrum 18 wurde ebenfalls untersucht, und die FDA wurde über Bedenken hinsichtlich der GCP-Compliance (Good Clinical Practice) und der Datenintegrität dieses Zentrums informiert. Angesichts der geringen Anzahl randomisierter Probanden an diesen beiden Zentren wurde ihre Schließung als nicht beeinträchtigend für die Gesamtintegrität der Studie angesehen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Frauen, die zum Zeitpunkt des Screenings zwischen 40 und 65 Jahre alt sind - Studienteilnehmerin ist in der Lage die Anforderungen der Studie und die Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben. - Studienteilnehmerinnen müssen sich in der Postmenopause befinden, die nach einem der folgenden Kriterien eingestuft wird: a. Spontane Amenorrhoe für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b. Spontane Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten mit biochemischem Kriterium der Menopause (Follikel-stimulierendes Hormon [FSH] >40 mIU/ml) und eine Serum-Estradiol-Konzentration von <30 pg/ml c. Beidseitige Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie ≥sechs Wochen vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung - BMI zwischen 18 kg/m^2 und 35 kg/m^2 zum Zeitpunkt des Screenings - Negativer Schwangerschaftstest - Gemäß dem Prüfarzt ist die Studienteilnehmerin in einem guten Allgemeinzustand basierend auf der medizinischen Vorgeschichte, einer körperlichen Untersuchung, ein 12-Kanal-EKG, den Vitalwerten und den klinischen Laborparametern, die während des Screenings durchgeführt wurden. - Studienteilnehmerin hat an mindestens 6 Tagen zwischen Screening und Tag 1 ein Papier-Tagebuch ausgefüllt und dabei durchschnittlich mindestens 8 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag (einschließlich nächtlicher Hitzewallungen) über die letzten 5 Tage, an denen das Papier-Tagebuch geführt wurde, dokumentiert. - Studienteilnehmerin hat das elektronische Tagebuch (eDiary) an mindestens 9 Tagen zwischen Screening und Tag 1 ausgefüllt und dabei durchschnittlich mindestens 7 moderate oder schwere Hitzewallungen pro Tag (einschließlich nächtlicher Hitzewallungen) über die letzten 7 Tage, an denen das eDiary geführt wurde, dokumentiert. Ausschlusskriterien: - Studienteilnehmerin verwendet eine der folgenden hormonellen Therapien oder war nicht bereit, die Anwendung für die unten angegebenen Zeiträume vor Screening-Besuch 2 abzusetzen: · ≥1 Woche für vaginale Hormonprodukte (Ringe, Cremes, Gele, einschließlich Dehydroepiandrosteron oder dessen Analoga)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		· ≥4 Wochen für transdermales Östrogen allein oder Östrogen/Progestin-Kombinationspräparate · ≥8 Wochen für orales Östrogen (einschließlich selektiver Östrogenrezeptor-Modulatoren) und/oder Progestin-Therapie; · ≥8 Wochen für intrauterine Progestin-Therapie; · ≥3 Monate für Progestin-Implantate und Östrogen-Monotherapie als injizierbares Arzneimittel; · ≥6 Monate für Östrogen-Pellet-Therapie oder Progestin-Injektionstherapie - Studienteilnehmerin hat während der gesamten Studie nicht-hormonelle verschreibungspflichtige Medikamente oder freiverkäufliche/kräutermedizinische Medikamente zur Behandlung von menopausalen Symptomen verwendet. Studienteilnehmerin musste diese Medikamente mindestens 28 Tage vor Screening abgesetzt haben. Die Verwendung dieser Medikamente konnte jedoch unter bestimmten Bedingungen erlaubt sein, wenn die Dosierung seit mindestens 4 Wochen stabil war und sie ausschließlich zur Behandlung einer anderen Erkrankung (z. B. neuropathische Schmerzen, Depressionen) verschrieben worden waren. - Studienteilnehmerin war nicht in der Lage die Einnahme von folgenden verbotenen Medikamenten einzuhalten: · Einnahme von Digoxin · Verwendung von bekannten CYP3A4-Substraten in einem engen therapeutischen Bereich · Verwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren · Verwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Induktoren · Verwendung von bekannten P-Glykoprotein-Inhibitoren - Klinisch relevanter Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 12 Monaten bevor Screening

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Klinisch bedeutende Vorgeschichte von Arrhythmien (festgestellt durch die klinische Anamnese oder durch eine EKG-Auswertung) - Jedes klinisch bedeutsames abnormes Laborergebnis, das zu Screening erhoben wurde (v. a. schwere Leberfunktionsstörungen wurden ausgeschlossen). - Jegliche aktive andauernde Erkrankung, die Schwierigkeiten bei der Interpretation der vasomotorischen Symptome verursachen können, wie z. B. Infektionen, die Pyrexie verursachen können, Phäochromozytom, Hyperthyreose, ein Karzinoid-Syndrom, Alkoholmissbrauch. - Aktuelle oder in der Vorgeschichte (mit Ausnahme einer vollständigen Remission über 5 Jahre oder länger) eine maligne Erkrankung (ausgenommen sind Basal- und Plattenepitheltumore der Haut) - Unkontrollierter Bluthochdruck - Unbehandelte Hyperthyreose oder Hypothyreose. Behandelte Hypothyreose mit normalen Schilddrüsenfunktions-testergebnissen zu Screenings und einer stabilen Dosis (seit >3 Monaten vor Screening) mit der Ersatztherapie ist akzeptabel - Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Elinzanetant oder einem der Hilfsstoffe in der Formulierung - Gleichzeitige Teilnahme (oder innerhalb von 2 Monaten vor Screening) an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat - Gleichzeitige Teilnahme (oder innerhalb von 1 Monat vor Screening) an einer interventionellen klinischen Studie - Vorangegangene Teilnahme an einer klinischen Studie mit Elinzanetant - Abhängigkeit vom Prüfarzt, der/den Auftragsforschungseinrichtung(en) oder dem Sponsor für Ausbildung oder Beschäftigung - Ungeklärte postmenopausale Blutungen - Klinisch relevante abnorme Befunde in der Mammografie oder keine Mammografie innerhalb der von den geltenden nationalen Behörden empfohlenen Richtlinien durchgeführt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 25 Studienzentren in den Vereinigten Staaten, im Vereinigten Königreich und in Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Elinzanetant 40 mg, einmal täglich, oral Arm 2: Elinzanetant 80 mg, einmal täglich, oral Arm 3: Elinzanetant 120 mg, einmal täglich, oral Arm 4: Elinzanetant 160 mg, einmal täglich, oral Arm 5: Placebo, einmal täglich oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	4 Ko-Primäre Endpunkte: Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schwere Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 Sekundäre Endpunkte: Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 1,2,8 und 16 Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 1,2,8 und 16 Mittlere Veränderung der mittleren täglichen Häufigkeit von allen Hitzewallungen von Baseline bis Woche 1,2,4,8,12 und 16 Mittlere Veränderung des mittleren Schweregrads von allen Hitzewallungen von Baseline bis Woche 1,2,4,8,12 und 16 Mittlere Veränderung des mittleren täglichen Hitzewallungs-Scores (Häufigkeit x Schweregrad) von Baseline bis Woche 1,2,4,8,12 und 16 Responder-Analysen: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion von ≥50% und ≥80% im Vergleich zu Baseline der durchschnittlichen täglichen Hitzewallungshäufigkeit in Woche 12 Mittlere Veränderung der mittleren täglichen Anzahl von NTA infolge von nächtlichen Schweißausbrüchen von Baseline bis Woche 1,2,4,8,12 und 16 Mittlere Veränderung der mittleren täglichen Anzahl aller NTA von Baseline bis Woche 1,2,4,8,12 und 16

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mittlere Veränderung der globalen und individuellen Werte des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) von Baseline bis Woche 4,8,12 und 16 Mittlere Veränderung des Insomnia Severity Index (ISI) von Baseline bis Woche 4,8,12 und 16 Mittlere Veränderung des Hot Flash Related Daily Interference Scale (HFRDIS) von Baseline bis Woche 2,4,8,12 und 16 Mittlere Veränderung der Werte des Menopause-specific Quality-of-Life questionnaire Intervention Version (MENQOL-I)) von Baseline bis Woche 4,8,12 und 16 Mittlere Veränderung der Werte des Beck Depression Inventory II (BDI-II) von Baseline bis Woche 2,4,8,12 und 16 Pharmakokinetische Endpunkte und Sicherheitsendpunkte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer gemeinsamen Standardabweichung (SD) von 4,4 hat eine Behandlungsgruppe mit N=27 eine ~95%ige Aussagekraft (α=0,05 zweiseitig) in einem Trendtest über alle Dosen, einschließlich Placebo, wenn die wahre Dosis-Wirkungs-Antwort nicht abnimmt – von einer Reduktion um 4 mittelschwere oder starke Hitzewallungen pro Tag unter Placebo bis zu einer Reduktion um 8 bei der höchsten getesteten Dosis von Elinzanetant. Eine Stichprobengröße von N=33 pro Behandlungsgruppe ist erforderlich, um eine 95%ige Aussagekraft für paarweise Vergleiche der höchsten Dosis mit Placebo unter denselben Annahmen zu erhalten. Daher ist eine Gesamtzahl von 150 abgeschlossenen Studienteilnehmerinnen (30 x 5 Behandlungsgruppen) erforderlich, um die Simulationen adaptiver Gestaltung zu unterstützen. Zusätzlich wird die Stichprobengröße um 10% erhöht, um Probandinnen zu berücksichtigen, die vorzeitig ausscheiden. Dadurch ergibt sich eine anfängliche Stichprobengröße von 165 Studienteilnehmerinnen. Falls die beobachtete Varianz oder die Effektgröße geringer sind als ursprünglich geschätzt, kann die Stichprobengröße für die zu untersuchenden Dosisgruppen erhöht werden. Aus diesem Grund ermöglicht das Protokoll, bis zu 300 Studienteilnehmerinnen in die Studie einzuschließen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenauswertung wurde durchgeführt nachdem die Wirksamkeitsdaten von Häufigkeit und Schweregrad der Hitzewallungen bis Woche 4 von 30 Patientinnen vorlagen, die in gleichen Anteilen in den 5 Behandlungsgruppen randomisierst wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Sponsor konnte die Studie jederzeit aus Sicherheits- oder administrativen Gründen beenden Die Sicherheit von Elinzanetant sowie das Nutzen-Risiko-Profil der einzelnen Dosierungen und der gesamten Studie wurden vom Studien-DRC (Data Review Committee) überwacht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Studienteilnehmerinnen, die alle Einschlusskriterien erfüllen, werden zentral mittels des IWRS (Interactive Web Response System) einer randomisierten Studienintervention zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Region
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verdeckt zentral mittels IWRS, Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patientinnen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patientinnen den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte mittels IWRS, das von Pharm Olam bereitgestellt wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patientinnen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c.) Verblindet Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Elinzanetant war identisch mit dem des Placebos, die Prüfpräparate waren also äußerlich nicht unterscheidbar.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Verpackung und Tablette
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primären und sekundären Endpunkte wurden basierend auf der FAS-Population (alle randomisierten Studienteilnehmerinnen) gemäß der randomisierten Intervention ausgewertet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde unter Verwendung eines Mixed-Effect Model Repeated Measures (MMRM) analysiert, das Post-Randomisierungsdaten bis zur Behandlungsende in Woche 12 einbezieht und die Varianz-Kovarianz-Matrix der wiederholten Messungen berücksichtigt. Paarweise statistische Vergleiche wurden für jede Elinzanetant-Dosierungsgruppe im Vergleich zu Placebo durchgeführt. Um den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der durchschnittlichen Veränderung vom Ausgangswert zu jedem Besuch bis Woche 12 zu schätzen, sollte ein Interaktionskontrast für die Behandlungs*-Besuchs-Interaktion erstellt werden, und es wurden die kleinsten Quadrate, Standardfehler und das 95%-Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied berechnet. Fehlende Werte wurden unter der MAR-Annahme mithilfe einer MCMC multipel imputiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative präspezifizierte Subgruppenanalysen unter Verwendung deskriptiver Statistiken für die Ko-primären Endpunkte: · Region (Nordamerika vs. Europa)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 133
13a	Anzahl der Studienteilnehmerinnen für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Elinzanetant 40 mg / Elinzanetant 80 mg / Elinzanetant 120 mg / Elinzanetant 160 mg vs. Placebo a) 31 vs. 17 vs.52 vs. 52 vs. 47 b) 31 vs. 17 vs.52 vs. 52 vs. 47 c.) 31 vs. 17 vs.52 vs. 52 vs. 47
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patientinnen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Elinzanetant-Arm 40 mg: Studie nicht abgeschlossen (n=1) Gründe: - Einwilligungserklärung zurückgezogen (n=1) Elinzanetant-Arm 80 mg: Studie nicht abgeschlossen (n=1) Gründe: - UE (n=1) Elinzanetant-Arm 120 mg:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie nicht abgeschlossen (n=1) Gründe: - Einwilligungserklärung zurückgezogen (n=1) Elinzanetant-Arm 160 mg: Studie nicht abgeschlossen (n=7) Gründe: - UE (n=5) - Einwilligungserklärung zurückgezogen (n=1) - Protokollverletzung (n=1) Placebo-Arm: Studie nicht abgeschlossen (n=4) Gründe:- UE (n=2) - Einwilligungserklärung zurückgezogen (n=2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patientinnen und der Nachbeobachtung	20. November 2018 – 21. November 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

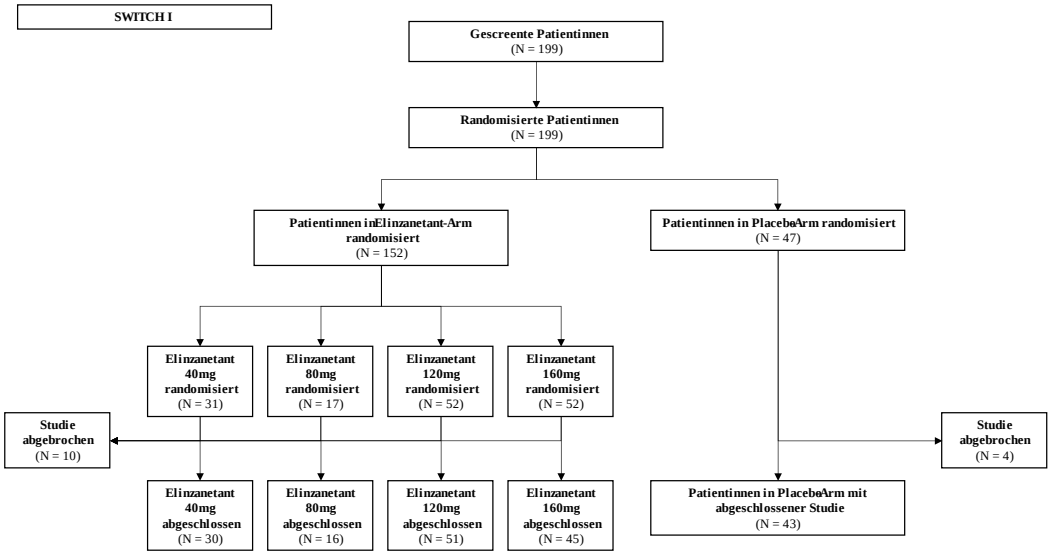

Abbildung 133: Flow-Chart der Studie SWITCH-1

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OASIS-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant zur Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind. Die Hypothesen für die primären und Key-sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt definiert: **H1:** $\mu_{1P} \leq \mu_{1V}$ versus $\mu_{1P} > \mu_{1V}$ (μ_{1P} und μ_{1V} stehen für die mittlere Veränderung der Anzahl der Hitzewallungen zu Woche 4; P: Placebo-Arm; V: Verum-Arm). **H2:** $\mu_{2P} \leq \mu_{2V}$ versus $\mu_{2P} > \mu_{2V}$ (μ_{2P} und μ_{2V} stehen für die mittlere Veränderung der Anzahl der Hitzewallungen zu Woche 12). **H3:** $\mu_{3P} \leq \mu_{3V}$ versus $\mu_{3P} > \mu_{3V}$ (μ_{3P} und μ_{3V} stehen für die mittlere Veränderung des Schweregrads der Hitzewallungen zu Woche 4). **H4:** $\mu_{4P} \leq \mu_{4V}$ versus $\mu_{4P} > \mu_{4V}$ (μ_{4P} und μ_{4V} stehen für die mittlere Veränderung des Schweregrads der Hitzewallungen zu Woche 12). **H5:** $\mu_{5P} \leq \mu_{5V}$ versus $\mu_{5P} > \mu_{5V}$ (μ_{5P} und μ_{5V} stehen für die mittlere Veränderung im PROMIS SD SF8b zu Woche 12).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		H6: $\mu_{6P} \leq \mu_{6V}$ versus $\mu_{6P} > \mu_{6V}$ (μ_{6P} und μ_{6V} stehen für die mittlere Veränderung der Anzahl der Hitzewallungen zu Woche 1). **H7:** $\mu_{7P} \leq \mu_{7V}$ versus $\mu_{7P} > \mu_{7V}$ (μ_{7P} und μ_{7V} stehen für die mittlere Veränderung im MENQOL zu Woche 12).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (10. Februar 2022) Aufgrund von Kommentaren der Behörden (FDA und portugiesische Gesundheitsbehörde) während des eines Prüfverfahrens Amendment 2 (22.Juni 2022) Allgemeine Begründung: Klärung bestimmter Aspekte des Protokolls Kleinere Korrekturen Hauptänderungen: Änderungen zu Abschnitt 1.3.1 (Plan der Aktivitäten) Änderungen zu Abschnitt 5.1 (Einschlusskriterium 6) Änderungen zu Abschnitt 5.2 (Ausschlusskriterien) Änderungen zu Abschnitt 10.6 (verbotene Begleitmedikation) Mehrere Klarstellungen zum Protokoll und Korrektur von Inkonsistenzen und kleineren Anpassungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Frauen, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung (Informed Consent) zwischen 40 und 65 Jahre alt sind. - Studienteilnehmerinnen müssen sich in der Postmenopause befinden, die nach einem der folgenden Kriterien definiert wird: a. Spontane Amenorrhoe seit mindestens zwölf aufeinanderfolgenden Monaten b. Spontane Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten mit biochemischem Kriterium der Menopause (Follikel-stimulierendes Hormon [FSH] >40 mIU/ml und eine Serum-Estradiol-Konzentration von <30 pg/ml

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c. Hysterektomie ≥sechs Monate vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung mit biochemischem Kriterium der Menopause (FSH >40 mIU/ml Frauen zwischen 40 & 50, deren Gebärmutter entfernt wurde, aber deren Eierstöcke noch intakt sind, sollten innerhalb von ein bis drei Wochen einen zweiten FSH-Test durchführen, um den postmenopausalen Status zu bestätigen) und eine Serum-Estradiol-Konzentration von <30 pg/ml. d. Beidseitige Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie ≥sechs Wochen vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung - Studienteilnehmerinnen haben moderate bis schwere vasomotorische Symptome, die mit der Menopause assoziiert sind und streben eine Behandlung zur Linderung dieser Symptome an - Negativer Schwangerschaftstest - Gemäß dem Prüfarzt ist die Studienteilnehmerin in einem guten Allgemeinzustand basierend auf der medizinischen Vorgeschichte, einer körperlichen Untersuchung, einem 12-Kanal-EKG, den Vitalwerten, einem gynäkologischen Ultraschall, einer Endometriumbiopsie, einer Mammografie, den klinischen Laborparametern, dem eC-SSRS, dem BDI und basierend auf anderen Untersuchungen, die während des Screenings durchgeführt wurden. - Normale oder klinisch nicht relevante zervikale Zytologie, die kein Follow-up erfordert: a. Eine zervikale Zytologie muss während des Screenings entnommen worden sein oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b. Ein dokumentiertes normales Ergebnis muss aus einer vorangegangenen Zytologie vorliegen, die innerhalb von 12 Monaten vor der Einwilligungserklärung durchgeführt wurde. c. Der HPV-Test bei den Studienteilnehmerinnen mit ASCUS wird automatisch als ergänzende Untersuchung verwendet. Teilnehmerinnen mit ASCUS können eingeschlossen werden, wenn sie negativ auf Hochrisiko-HPV-Stämme sind. d. HPV-Tests bei Teilnehmerinnen mit „Fehlen einer Komponente der endozervikalen Transformationszone“ wird automatisch als zusätzlicher Test verwendet. Teilnehmerinnen können eingeschlossen werden, wenn sie negativ auf Hochrisiko-HPV-Stämme sind. - BMI zwischen 18 kg/m^2 und 38 kg/m^2 zum Zeitpunkt des Screenings - Studienteilnehmerin lässt zum Zeitpunkt des Screenings eine Mammografie durchführen, es sei denn sie hat einen dokumentierten normalen Befund, der nicht älter als 6 Monate ist. - Studienteilnehmerin hat in den 2 Wochen vor Studienbeginn für mindestens 11 Tage das HFDD (Hot Flash Daily Diary) ausgefüllt und Studienteilnehmerin hat mindestes 50 moderate bis schwere Hitzewallungen (inklusive nächtlicher Hitzewallungen) während der letzten 7 Tage, an denen das HFDD ausgefüllt wurde, berichtet. - Studienteilnehmerin ist in der Lage die Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben. Ausschlusskriterien: - Jede klinisch bedeutsame frühere oder aktuelle Anamnese von Arrhythmien, AV-Block und QT-Prolongation, die entweder durch die klinische Anamnese oder durch eine EKG-Auswertung festgestellt wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Jedes klinisch bedeutsames abnormes Laborergebnis, das während des Screenings erhoben wurde. - Jegliche aktive andauernde Erkrankung, die Schwierigkeiten bei der Interpretation der vasomotorischen Symptome verursachen können, wie z. B. Infektionen, die Pyrexie verursachen können, Phäochromozytom oder ein Karzinoid-Syndrom. - Aktuelle oder in der Vorgeschichte (mit Ausnahme einer vollständigen Remission über 5 Jahre oder länger) eine maligne Erkrankung (ausgenommen sind Basal- und Plattenepitheltumore der Haut). Frauen die eine adjuvante endokrine Therapie (z. B. Tamoxifen, Aromatasehemmer, GnRH-Analoga) erhalten, können nicht an dieser Studie teilnehmen. - Unkontrollierter oder behandlungsresistenter Bluthochdruck. Frauen mit leichtem Bluthochdruck können in die Studie aufgenommen werden, wenn sie vor der Studienteilnahme ärztlich abgeklärt werden. - Unbehandelte Hyperthyreose oder Hypothyreose · Behandelte Hyperthyreose ohne abnorme Erhöhung der Schilddrüsenfunktion und ohne relevante klinische Anzeichen seit >6 Monaten vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ist akzeptabel. · Behandelte Hypothyreose mit normalen Schilddrüsenfunktions-testergebnissen während des Screenings und einer stabilen Dosis (seit >3 Monaten vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung) der Ersatztherapie ist akzeptabel. - Ungeklärte postmenopausale Blutungen - Klinisch relevante abnorme Befunde in der Mammografie - Nierenfunktionsstörungen (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73m^2) bei Screening - Abnorme Leberparameter: · AST >2 x ULN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		· ALT >2 x ULN · AP >2 x ULN · TBL >ULN (sofern nicht durch das Gilbert-Syndrom erklärt) · INR >ULN (es sei denn, dies ist z. B. auf die Einnahme von Antikoagulanzien zurückzuführen · Diagnose einer Hepatitis-B-Infektion · Diagnose einer Hepatitis-C-Infektion - Gestörtes proliferatives Endometrium, Endometriumhyperplasie, Polypen oder Endometriumkrebs (die basierend auf der Endometriumbiopsie beim Screening diagnostiziert wurde). - Jede andere Vorgeschichte, Zustand, Therapie oder unkontrollierte interkurrente Krankheit, die nach Ansicht des Prüfarztes die Einhaltung der Studienanforderungen beeinträchtigen könnten. - Einnahme eines in der Studie verbotenen Begleitmedikaments und ist nicht bereit dieses abzusetzen. - Nicht in der Lage, den Gebrauch verbotener Medikamente einzuhalten - Gleichzeitige (oder innerhalb von 2 Monaten vor der Einwilligungserklärung) Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat (einschließlich Medizinprodukten) - Suizidgedanken in den letzten 6 Monaten bevor Screening (Antwort „Ja" auf die Fragen 4 oder 5 des Abschnitts „Suizidgedanken“ des eC-SSRS) oder suizidales Verhalten in den letzten 6 Monaten (angegeben durch „Ja“ bei einer beliebigen Frage des Abschnitts „Suizidalität“ des eC-SSRS) - Klinisch relevanter Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 12 Monaten nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung - Abhängigkeit vom Prüfarzt, der/den Auftragsforschungseinrichtung(en) oder dem Sponsor für Ausbildung oder Beschäftigung - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Elinzanetant oder einen der Inhaltsstoffe in der Formulierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nicht in der Lage das Studienprozedere einzuhalten aus irgendeinem Grund, einschließlich folgender: Sprachverständnis, psychiatrische Erkrankung, allgemeine Unfähigkeit zum Studienort zu gelangen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 89 Studienzentren in Europa, Israel und den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Elinzanetant 120 mg, einmal täglich, oral Arm 2: Placebo, einmal täglich oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Für die Zulassungseinreichung in den USA:</u> **Primäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 (bewertet anhand des HFDD) Das elektronische Tagebuch (HFDD) gilt als valides Erhebungsinstrument zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte und findet breite Anwendung in klinischer Forschung sowie regulatorischer Bewertung. <u>Für alle anderen Länder:</u> **Primäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 (bewertet anhand des HFDD) **Key-sekundäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren VMS von Baseline bis Woche 4 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 (bewertet anhand des HFDD) **Key-sekundäre Endpunkte (für alle Länder):**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 1 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des PROMIS SD SF 8b-Gesamt-T-Scores von Baseline bis Woche 12 Mittlere Veränderung der MENQOL-Gesamtscore von Baseline bis Woche 12 **Sekundäre Endpunkte (für alle Länder):** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtergebnisses von Baseline bis Woche 12 Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtergebnisses von Baseline bis Woche 26 **Explorative Endpunkte:** Anzahl der Patientinnen mit einer mindestens 50%-Verringerung der Häufigkeit von Hitzewallungen in Woche 4 Anzahl der Patientinnen mit einer mindestens 50%-Verringerung der Häufigkeit von Hitzewallungen in Woche 12 Zeit bis zum Ansprechen Mittlere Veränderung der Häufigkeit von milden, moderaten und schweren Hitzewallungen von Baseline über die gesamte Zeit Absolute Werte und Veränderung des ISI-Gesamtwertes über die gesamte Zeit Absolute Werte der PGI-C-Einzelwerte über die gesamte Zeit Absolute Werte und Veränderung der PGI-S-Einzelwerte über die gesamte Zeit Absolute Werte und Veränderung der einzelnen EQ-5D-5L-Dimensionen und VAS-Scores für den Gesundheitszustand über die gesamte Zeit Absolute Werte und Veränderung des BDI-II-Gesamtwertes über die gesamte Zeit Mittlere Veränderung der MENQOL-Domänen und der Einzelpunktwerte von Baseline über die gesamte Zeit Mittlere Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des Anteils der Tage, an denen die Patientinnen Schlafstörungen „ziemlich“ oder „sehr stark“ eingeschätzt haben von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD) **Andere präspezifizierte Endpunkte:** Untersuchung der systemischen Exposition von Elinzanetant im Plasma Untersuchung von verschiedenen Biomarkern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Analyse der Daten nächtlicher Schlafüberwachungsgeräte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt wurden 370 Teilnehmerinnen (185 pro Gruppe) im Verhältnis 1:1 auf beide Gruppen randomisiert. Unter der Annahme einer Abbruchrate von 10% in den ersten 3 Monaten ergibt dies etwa 332 auswertbare Teilnehmerinnen (166 pro Gruppe), die die 12-wöchige Behandlung abgeschlossen haben. Die Abbruchrate für die Monate 4-6 wird ebenfalls auf 10% geschätzt, was zu etwa 298 Teilnehmerinnen (149 pro Gruppe) führt, die 6 Monate der Behandlung abgeschlossen haben. Nicht auswertbare Teilnehmerinnen sind definiert als Teilnehmerinnen, die keine Daten für die Wirksamkeitsanalyse liefern, z. B. aufgrund fehlender Baseline-Werte oder fehlender Daten nach dem Baseline-Wert. Unter der Annahme einer allgemeinen Screen-Failure-Rate von 65% müssen etwa 1.058 Teilnehmerinnen eingeschlossen werden, um die erforderliche Anzahl von 370 randomisierten Teilnehmerinnen zu erreichen. Zusätzlich könnten mehr Teilnehmerinnen eingeschlossen werden, falls die Screen-Failure-Rate höher als erwartet ist. Es könnten weitere Patientinnen eingeschlossen werden, falls aufgrund von Problemen mit der Studienkontinuität eine außergewöhnlich hohe Abbruchrate auftritt. Eine formale Stichprobengrößenschätzung wurde für die Wirksamkeitsanalysen durchgeführt. Die Stichprobengröße wurde so bestimmt, dass die Studie für die primären und Key-sekundären Endpunkte mit einer Mindest-Power von 90% durchgeführt werden kann.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Stichprobenumfang wurde durch Simulation ermittelt. Für jeden Endpunkt wurde die Verteilung des Effekts für den Placebo- und den Behandlungsarm erstellt. Für einige Endpunkte wurden die Daten (Placebo) aus der Studie SWITCH-1 verwendet, für andere Endpunkte wurde eine Standard-Normalverteilung für den Placebo-Arm angenommen. Ein Behandlungseffekt von 0,4 wurde aufgrund des Inputs des klinischen Teams angenommen. Daraus ergeben sich angenommene Behandlungseffekte und Merkmale der Placebo-Verteilungen. Patientendaten wurden aus den gemeinsamen Verteilungen der Endpunkte simuliert. Für jede simulierte Studie wurde der Behandlungseffekt für die Endpunkte mithilfe eines Zweistichproben-t-Tests getestet, sofern die Normalitätsannahme erfüllt war, oder andernfalls mit einem Wilcoxon-Rangsummentest. Die Power wurde als die Gesamtzahl der abgelehnten Nullhypothesen aus der Anzahl der simulierten Studien für jeden Endpunkt berechnet. Das Signifikanzniveau α der Tests wurde basierend auf der Multiplizitätsstrategie angepasst. Ein fester Korrelationswert von 0,3 zwischen den Endpunkten wurde angenommen. Unter den Annahmen der geschätzten Ergebnisse der Endpunkte sollte die Studie so gepowert sein, dass eine statistische Signifikanz für alle sieben primären und wichtigsten sekundären Endpunkte mit mindestens 90% erreicht wird, mit 166 Teilnehmerinnen pro Gruppe.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse war nicht vorgesehen. Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch: - Bei abnormen Leberwerten - Bei Thrombozytenwerten <50.000/mm³ - Bei Infektion mit SARS-CoV-2 Infektion, muss der/die Prüfarzt/Prüfärztin entscheiden (in vielen Fällen ist auch ein vorübergehender Abbruch eine angemessene Lösung) - Rücknahme der Einwilligungserklärung - Lost-to-follow-up - Eine Teilnehmerin kann jederzeit auf eigenen Wunsch aus der Studie ausscheiden oder jederzeit nach Ermessen des Prüfarztes aus Sicherheits-, Verhaltens- oder Compliance-Gründen ausgeschlossen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Studienteilnehmerinnen, die alle Einschlusskriterien erfüllen, werden zentral mittels des IxRS (Interactive Response Technology System) einer randomisierten Studienintervention zugewiesen. Bevor die Studie beginnt, erhält jede Studienstelle die Zugangsdaten und Anweisungen für die Nutzung des IxRS. Der Randomisierungsplan wird vom Sponsor oder einem Beauftragten computergestützt erstellt. Sobald eine Randomisierungsnummer vergeben wurde, darf diese nicht erneut zugewiesen werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Region
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verdeckt zentral mittels IxRS, Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patientinnen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patientinnen den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte mittels IxRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patientinnen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c.) Verblindet Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Elinzanetant war identisch mit dem des Placebos, die Prüfpräparate waren also äußerlich nicht unterscheidbar.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Verpackung und Tablette
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse der primären Endpunkte: Die primären und sekundären Endpunkte wurden basierend auf der FAS-Population (alle randomisierten Studienteilnehmerinnen) gemäß der randomisierten Intervention ausgewertet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Häufigkeit und Schwere moderater bis schwerer Hitzewallungen sowie die Veränderung gegenüber Baseline und die prozentuale relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden durch deskriptive Statistiken nach Behandlungsgruppe und Woche zusammengefasst. Die Veränderung der Häufigkeit moderater bis schwerer Hitzewallungen im Zeitverlauf wird anhand von Verlaufskurven dargestellt, die die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle (KI) pro Behandlungsgruppe zeigen. Die Analyse der primären Endpunkte erfolgt mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM). Vor der Anwendung des MMRM-Modells werden fehlende Daten gemäß den Estimand-Strategien für interkurrierende Ereignisse. Es wird eine detaillierte Darstellung des MMRM-Modells für die Veränderung der Häufigkeit gegenüber dem Ausgangswert gegeben: Abhängige Variable: Veränderung gegenüber Baseline (Häufigkeit der moderaten und schweren Hitzewallungen) Kovariablen: mittlere Anzahl der Häufigkeit der Hitzewallungen zu Baseline Interaktionsterm: Baseline*Woche Behandlung*Woche Faktoren: Behandlung, Woche, Region Kovarianzstruktur: unstrukturiert Fehlende Werte wurden unter der MAR-Annahme mithilfe einer MCMC multipel imputiert. Eine ähnliche Modellspezifikation wird für die sekundären Endpunkte verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative Subgruppenanalysen unter Verwendung deskriptiver Statistiken für die primären und Key-sekundären Endpunkte: · Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) · Ethnie · Ethnizität · BMI (<18,5, 18,5 bis <25, 25 bis <30, ≥30 kg/m²) · Raucherstatus (nie, ehemalig, aktuell) Für den Gesamtscore der T-Werte des PROMIS SD SF 8b ist folgende Subgruppe vorgesehen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		· Baseline ISI (0-14 = keine klinisch signifikante und subklinische Insomnie, 15-21 = moderate klinische Insomnie; 22–28 = schwere klinische Insomnie)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 134
13a	Anzahl der Studienteilnehmerinnen für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Elinzanetant vs. Placebo a) 199 vs. 197 b) 198 vs. 195 c) 199 vs. 197
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patientinnen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Elinzanetant-Arm: Hat Studienmedikation nicht bis zum Ende genommen, aber die Nachbehandlungsphase/Follow-up abgeschlossen (n=16) Studie nicht abgeschlossen (n=29) Gründe:- UE (n=7) - Lost-to-follow-up (n=7) - Non-Compliance mit der Studienmedikation (n=2) - Entscheidung des Arztes (n=3) - Fälschlicherweise randomisiert (n=1) - Entscheidung der Studienteilnehmerin (n=5) - Fehlend (n=4) Placebo-Arm: Hat Studienmedikation nicht bis zum Ende genommen, aber die Nachbehandlungsphase/Follow-up abgeschlossen (n=10)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie nicht abgeschlossen (n=32) Gründe:- UE (n=9) - Fehlende Wirksamkeit (n=2) - Lost-to-follow-up (n=4) - Non-Compliance mit der Studienmedikation (n=3) - Andere Gründe (n=1) - Fälschlicherweise randomisiert (n=2) - Entscheidung der Studienteilnehmerin (n=9) - Fehlend (n=2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patientinnen und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 27.08.2021 Datum der letzten Erhebung: 27.11.2023
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

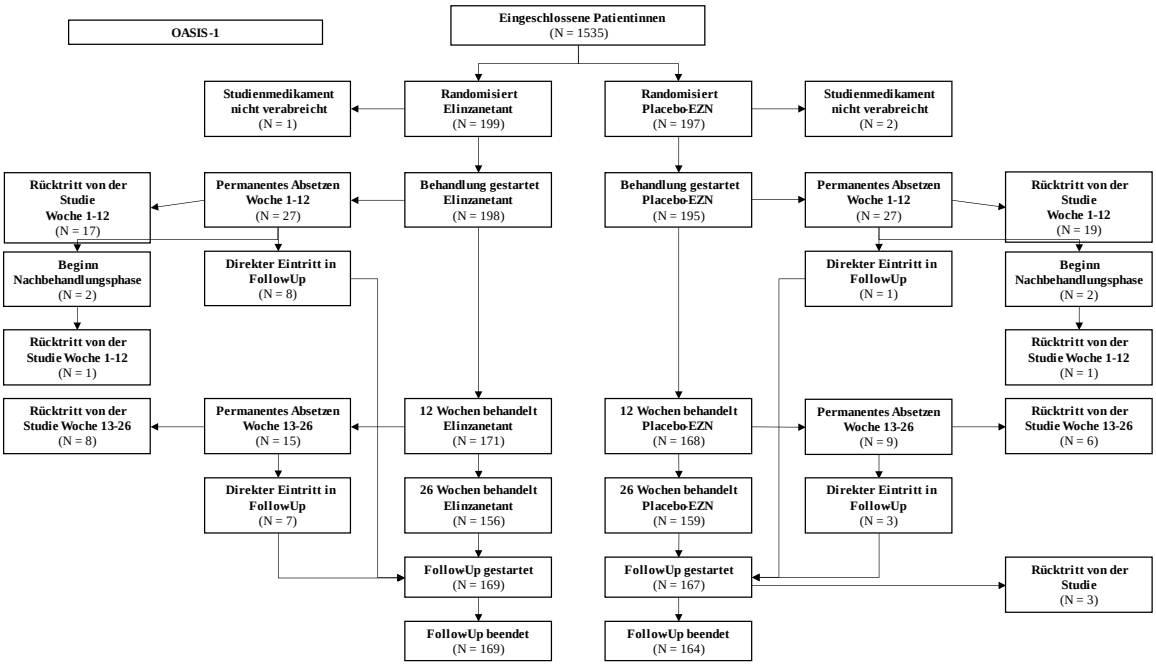

Abbildung 134: Flow-Chart der Studie OASIS-1

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OASIS-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant zur Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind. Die Hypothesen für die primären und Key-sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt definiert: **H1:** $\mu_{1P} \leq \mu_{1V}$ versus $\mu_{1P} > \mu_{1V}$ (μ_{1P} und μ_{1V} stehen für die mittlere Veränderung der Anzahl der Hitzewallungen zu Woche 4; P: Placebo-Arm; V: Verum-Arm). **H2:** $\mu_{2P} \leq \mu_{2V}$ versus $\mu_{2P} > \mu_{2V}$ (μ_{2P} und μ_{2V} stehen für die mittlere Veränderung der Anzahl der Hitzewallungen zu Woche 12). **H3:** $\mu_{3P} \leq \mu_{3V}$ versus $\mu_{3P} > \mu_{3V}$ (μ_{3P} und μ_{3V} stehen für die mittlere Veränderung des Schweregrads der Hitzewallungen zu Woche 4). **H4:** $\mu_{4P} \leq \mu_{4V}$ versus $\mu_{4P} > \mu_{4V}$ (μ_{4P} und μ_{4V} stehen für die mittlere Veränderung des Schweregrads der Hitzewallungen zu Woche 12). **H5:** $\mu_{5P} \leq \mu_{5V}$ versus $\mu_{5P} > \mu_{5V}$ (μ_{5P} und μ_{5V} stehen für die mittlere Veränderung im PROMIS SD SF 8b zu Woche 12). **H6:** $\mu_{6P} \leq \mu_{6V}$ versus $\mu_{6P} > \mu_{6V}$ (μ_{6P} und μ_{6V} stehen für die mittlere Veränderung der Anzahl der Hitzewallungen zu Woche 1). **H7:** $\mu_{7P} \leq \mu_{7V}$ versus $\mu_{7P} > \mu_{7V}$ (μ_{7P} und μ_{7V} stehen für die mittlere Veränderung im MENQOL zu Woche 12).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (10. Februar 2022)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aufgrund von Kommentaren der Behörden (FDA und portugiesische Gesundheitsbehörde) während des ursprünglichen CTA-Prüfverfahrens Aufgrund technischer Schwierigkeiten wurde die Teilstudie zur Erfassung der Schlafqualität entfernt. Amendment 2 (22.Juni 2022) Allgemeine Begründung: Klärung bestimmter Aspekte des Protokolls Kleinere Korrekturen Zusätzlich wurde die Substudie zur Überprüfung des Schlafes aufgrund von technischen Schwierigkeiten entfernt. Hauptänderungen: Änderungen zu Abschnitt 1.3.1 (Plan der Aktivitäten) Änderungen zu Abschnitt 5.1 (Einschlusskriterium 6) Änderungen zu Abschnitt 5.2 (Ausschlusskriterien) Änderungen zu Abschnitt 10.6 (verbotene Begleitmedikation) Mehrere Klarstellungen zum Protokoll und Korrektur von Inkonsistenzen und kleinerer Anpassungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Frauen, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung (Informed Consent) zwischen 40 und 65 Jahre alt sind - Studienteilnehmerinnen müssen sich in der Postmenopause befinden, die nach einem der folgenden Kriterien definiert wird: a. Spontane Amenorrhoe seit mindestens zwölf aufeinanderfolgenden Monaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b. Spontane Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten mit biochemischem Kriterium der Menopause (Follikel-stimulierendes Hormon [FSH] >40 mIU/ml) und eine Serum-Estradiol-Konzentration von <30 pg/ml c. Hysterektomie ≥sechs Monate vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung mit biochemischem Kriterium der Menopause (FSH >40 mIU/ ml Frauen zwischen 40 & 50, deren Gebärmutter entfernt wurde, aber deren Eierstöcke noch intakt sind, sollten innerhalb von ein bis drei Wochen einen zweiten FSH-Test durchführen, um den postmenopausalen Status zu bestätigen) und eine Serum-Estradiol-Konzentration von <30 pg/ml. d. Beidseitige Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie ≥ sechs Wochen vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung - Studienteilnehmerinnen haben moderate bis schwere vasomotorische Symptome, die mit der Menopause assoziiert sind ,streben eine Behandlung zur Linderung dieser Symptome an. - Negativer Schwangerschaftstest

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Gemäß dem Prüfarzt ist die Studienteilnehmerin in einem guten Allgemeinzustand basierend auf der medizinischen Vorgeschichte, einer körperlichen Untersuchung, ein 12-Kanal-EKG, den Vitalwerten, einem gynäkologischen Ultraschall, einer Endometriumbiopsie, einer Mammografie, den klinischen Laborparametern, dem eC-SSRS, dem BDI und basierend auf anderen Untersuchungen, die während des Screenings durchgeführt wurden. - Normale oder klinisch nicht relevante zervikale Zytologie, die kein Follow-up erfordert: a. Eine zervikale Zytologie muss während des Screenings entnommen worden sein. b. Ein dokumentiertes normales Ergebnis muss aus einer vorangegangenen Zytologie vorliegen, die innerhalb von 12 Monaten vor der Einwilligungserklärung durchgeführt wurde. c. Der HPV-Test bei den Studienteilnehmerinnen mit ASCUS wird automatisch als ergänzende Untersuchung verwendet. Teilnehmerinnen mit ASCUS können eingeschlossen werden, wenn sie negativ auf Hochrisiko-HPV-Stämme sind. d. HPV-Tests bei Teilnehmerinnen mit „Fehlen einer Komponente der endozervikalen Transformationszone“ wird automatisch als zusätzlicher Test verwendet. Teilnehmerinnen können

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eingeschlossen werden, wenn sie negativ auf Hochrisiko-HPV-Stämme sind. - BMI zwischen 18 kg/m^2 und 38 kg/m^2 zum Zeitpunkt des Screenings - Studienteilnehmerin lässt zum Zeitpunkt des Screenings eine Mammografie durchführen, es sei denn sie hat einen dokumentierten normalen Befund, der nicht älter als 6 Monate ist. - Studienteilnehmerin hat in den 2 Wochen vor Studienbeginn für mindestens 11 Tage das HFDD ausgefüllt und Studienteilnehmerin hat mindestes 50 moderate bis schwere Hitzewallungen (inklusive nächtlicher Hitzewallungen) während der letzten 7 Tage, an denen das HFDD ausgefüllt wurde, berichtet. - Studienteilnehmerin ist in der Lage die Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben. Ausschlusskriterien: - Jede klinisch bedeutsame frühere oder aktuelle Anamnese von Arrhythmien, AV-Block und QT-Prolongation, die entweder durch die klinische Anamnese oder durch eine EKG-Auswertung festgestellt wurde. - Jedes klinisch bedeutsames abnormes Laborergebnis, das während des Screenings erhoben wurde. - Jegliche aktive andauernde Erkrankung, die Schwierigkeiten bei der Interpretation der vasomotorischen Symptome verursachen können, wie z. B. Infektionen, die Pyrexie verursachen können, Phäochromozytom oder ein Karzinoid-Syndrom.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Aktuelle oder in der Vorgeschichte (mit Ausnahme einer vollständigen Remission über 5 Jahre oder länger) eine maligne Erkrankung (ausgenommen sind Basal- und Plattenepitheltumore der Haut). Frauen die eine endokrine Therapie (z. B. Tamoxifen, Aromatasehemmer, GnRH-Analoga) erhalten, können nicht an dieser Studie teilnehmen. - Unkontrollierter oder behandlungsresistenter Bluthochdruck. Frauen mit leichtem Bluthochdruck können in die Studie aufgenommen werden, wenn sie vor der Studienteilnahme ärztlich abgeklärt werden. - Unbehandelte Hyperthyreose oder Hypothyreose · Behandelte Hyperthyreose ohne abnorme Erhöhung der Schilddrüsenfunktion und ohne relevante klinische Anzeichen seit >6 Monaten vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ist akzeptabel · Behandelte Hypothyreose mit normalen Schilddrüsenfunktions-testergebnissen während des Screenings und einer stabilen Dosis (seit >3 Monaten vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung) der Ersatztherapie ist akzeptabel - Ungeklärte postmenopausale Blutungen - Klinisch relevante abnorme Befunde in der Mammografie - Nierenfunktionsstörungen (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73m^2) bei Screening - Abnorme Leberparameter:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		· AST >2 x ULN · ALT >2 x ULN · AP >2 x ULN · TBL >ULN (sofern nicht durch das Gilbert-Syndrom erklärt) · INR >ULN (es sei denn, dies ist z. B. auf die Einnahme von Antikoagulanzien zurückzuführen · Diagnose einer Hepatitis-B-Infektion · Diagnose einer Hepatitis-C-Infektion - Gestörtes proliferatives Endometrium, Endometriumhyperplasie, Polypen oder Endometriumkrebs (die basierend auf der Endometriumbiopsie beim Screening diagnostiziert wurde). - Jede andere Vorgeschichte, Zustand, Therapie oder unkontrollierte interkurrente Krankheit, die nach Ansicht des Prüfarztes die Einhaltung der Studienanforderungen beeinträchtigen könnten. - Einnahme eines in der Studie verbotenen Begleitmedikaments und ist nicht bereit dieses abzusetzen. - Nicht in der Lage, den Gebrauch verbotener Medikamente einzuhalten - Gleichzeitige (oder innerhalb von 2 Monaten vor der Einwilligungserklärung) Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat (einschließlich Medizinprodukten)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Suizidgedanken in den letzten 6 Monaten bevor Screening (Antwort „Ja" auf die Fragen 4 oder 5 des Abschnitts „Suizidgedanken" des eC-SSRS) oder suizidales Verhalten in den letzten 6 Monaten (angegeben durch „Ja" bei einer beliebigen Frage des Abschnitts „Suizidalität" des eC-SSRS) - Klinisch relevanter Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 12 Monaten nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung - Abhängigkeit vom Prüfarzt, der/den Auftragsforschungseinrichtung(en) oder dem Sponsor für Ausbildung oder Beschäftigung - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Elinzanetant oder einen der Inhaltsstoffe in der Formulierung - Nicht in der Lage das Studienprozedere einzuhalten aus irgendeinem Grund, einschließlich folgender: Sprachverständnis, psychiatrische Erkrankung, allgemeine Unfähigkeit zum Studienort zu gelangen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 95 Studienzentren in Nordamerika (Kanada, USA) und Europa (Tschechische Republik, Deutschland, Italien, Norwegen, Polen, Portugal, Slowakei und Schweiz)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Elinzanetant 120 mg, einmal täglich, oral Arm 2: Placebo, einmal täglich oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Für die Zulassungseinreichung in den USA:</u> **Primäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 (bewertet anhand des HFDD)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 (bewertet anhand des HFDD) Das elektronische Tagebuch (HFDD) gilt als valides Erhebungsinstrument zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte und findet breite Anwendung in klinischer Forschung sowie regulatorischer Bewertung. <u>Für alle anderen Länder:</u> **Primäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 (bewertet anhand des HFDD) **Key-sekundäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 (bewertet anhand des HFDD) **Key-sekundäre Endpunkte (für alle Länder):** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des PROMIS SD SF 8b Gesamt-T-Scores von Baseline bis Woche 12 Mittlere Veränderung der MENQOL-Gesamtwertung von Baseline bis Woche 12 **Sekundäre Endpunkte (für alle Länder):** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtergebnisses von Baseline bis Woche 12

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mittlere Veränderung des BDI-II-Gesamtergebnisses von Baseline bis Woche 26 **Explorative Endpunkte:** Anzahl der Patientinnen mit einer mindestens 50%-Verringerung der Häufigkeit von Hitzewallungen in Woche 4 Anzahl der Patientinnen mit einer mindestens 50%-Verringerung der Häufigkeit von Hitzewallungen in Woche 12 Zeit bis zum Ansprechen Mittlere Veränderung der Häufigkeit von milden, moderaten und schweren Hitzewallungen von Baseline über die gesamte Zeit Absolute Werte und Veränderung des ISI-Gesamtwertes über die gesamte Zeit Absolute Werte der PGI-C-Einzelwerte über die gesamte Zeit Absolute Werte und Veränderung der PGI-S-Einzelwerte über die gesamte Zeit Absolute Werte und Veränderung der einzelnen EQ-5D-5L-Dimensionen und VAS-Scores für den Gesundheitszustand über die gesamte Zeit Absolute Werte und Veränderung des BDI-II-Gesamtwertes über die gesamte Zeit Mittlere Veränderung der MENQOL-Domänen und der Einzelpunktwerte von Baseline über die gesamte Zeit Mittlere Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des Anteils der Tage, an denen die Patientinnen Schlafstörungen „ziemlich“ oder „sehr stark“ eingeschätzt haben von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD) Andere präspezifizierte Endpunkte: Untersuchung der systemischen Exposition von Elinzanetant im Plasma Untersuchung von verschiedenen Biomarkern Explorative Analyse der Daten nächtlicher Schlafüberwachungsgeräte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt wurden 370 Teilnehmerinnen (185 pro Gruppe) im Verhältnis 1:1 auf beide Gruppen randomisiert. Unter der Annahme einer Abbruchrate von 10% in den ersten drei Monaten ergibt dies etwa 332 auswertbare Teilnehmerinnen (166 pro Gruppe), die die 12-wöchige Behandlung abgeschlossen haben. Die Abbruchrate für die Monate 4-6 wird ebenfalls auf 10% geschätzt, was zu etwa 298 Teilnehmerinnen (149 pro Gruppe) führt, die sechs Monate der Behandlung abgeschlossen haben. Nicht auswertbare Teilnehmerinnen sind definiert als Teilnehmerinnen, die keine Daten für die Wirksamkeitsanalyse liefern, z. B. aufgrund fehlender Baseline-Werte oder fehlender Daten nach dem Baseline-Wert. Unter der Annahme einer allgemeinen Screen-Failure-Rate von 65% müssen etwa 1.058 Teilnehmerinnen eingeschlossen werden, um die erforderliche Anzahl von 370 randomisierten Teilnehmerinnen zu erreichen. Zusätzlich könnten mehr Teilnehmerinnen eingeschlossen werden, falls die Screen-Failure-Rate höher als erwartet ist. Es könnten weitere Patientinnen eingeschlossen werden, falls aufgrund von Problemen mit der Studienkontinuität eine außergewöhnlich hohe Abbruchrate auftritt. Eine formale Stichprobengrößenschätzung wurde für die Wirksamkeitsanalysen durchgeführt. Die Stichprobengröße wurde so bestimmt, dass die Studie für die primären und Key-sekundären Endpunkte mit einer Mindest-Power von 90% durchgeführt werden kann.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Stichprobenumfang wurde durch Simulation ermittelt. Für jeden Endpunkt wurde die Verteilung des Effekts für den Placebo- und den Behandlungsarm erstellt. Für einige Endpunkte wurden die Daten (Placebo) aus der Studie SWITCH-1 verwendet, für andere Endpunkte wurde eine Standard-Normalverteilung für den Placebo-Arm angenommen. Ein Behandlungseffekt von 0,4 wurde aufgrund des Inputs des klinischen Teams angenommen. Daraus ergeben sich angenommene Behandlungseffekte und Merkmale der Placebo-Verteilungen. Patientendaten wurden aus den gemeinsamen Verteilungen der Endpunkte simuliert. Für jede simulierte Studie wurde der Behandlungseffekt für die Endpunkte mithilfe eines Zweistichproben-t-Tests getestet, sofern die Normalitätsannahme erfüllt war, oder andernfalls mit einem Wilcoxon-Rangsummentest. Die Power wurde als die Gesamtzahl der abgelehnten Nullhypothesen aus der Anzahl der simulierten Studien für jeden Endpunkt berechnet. Das Signifikanzniveau α der Tests wurde basierend auf der Multiplizitätsstrategie angepasst. Ein fester Korrelationswert von 0,3 zwischen den Endpunkten wurde angenommen. Unter den Annahmen der geschätzten Ergebnisse der Endpunkte sollte die Studie so gepowert sein, dass eine statistische Signifikanz für alle sieben primären und wichtigsten sekundären Endpunkte mit mindestens 90% erreicht wird, mit 166 Teilnehmerinnen pro Gruppe.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse war nicht vorgesehen. Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch: - Bei abnormen Leberwerten - Bei Thrombozytenwerten <50.000/mm³ - Bei Infektion mit SARS-CoV-2-Infektion, muss der Prüfarzt entscheiden (in vielen Fällen ist auch ein vorübergehender Abbruch eine angemessene Lösung). - Rücknahme der Einwilligungserklärung - Lost-to-follow-up

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Eine Teilnehmerin kann jederzeit auf eigenen Wunsch aus der Studie ausscheiden oder jederzeit nach Ermessen des Prüfarztes aus Sicherheits-, Verhaltens- oder Compliance-Gründen ausgeschlossen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Studienteilnehmerinnen, die alle Einschlusskriterien erfüllen, werden zentral mittels des IxRS (Interactive Response Technology System) einer randomisierten Studienintervention zugewiesen. Bevor die Studie beginnt, erhält jede Studienstelle die Zugangsdaten und Anweisungen für die Nutzung des IxRS. Der Randomisierungsplan wird vom Sponsor oder einem Beauftragten computergestützt erstellt. Sobald eine Randomisierungsnummer vergeben wurde, darf diese nicht erneut zugewiesen werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Region
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verdeckt zentral mittels IxRS, Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patientinnen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patientinnen den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte mittels IxRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patientinnen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c.) Verblindet Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Elinzanetant war identisch mit dem des Placebos, die Prüfpräparate waren also äußerlich nicht unterscheidbar.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Verpackung und Tablette
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse der primären Endpunkte: Die primären und sekundären Endpunkte wurden basierend auf der FAS-Population (alle randomisierten Studienteilnehmerinnen) gemäß der randomisierten Intervention ausgewertet. Die Häufigkeit und Schwere moderater bis schwere Hitzewallungen sowie die Veränderung gegenüber Baseline und die prozentuale relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden durch deskriptive Statistiken nach Behandlungsgruppe und Woche zusammengefasst. Die Veränderung der Häufigkeit moderater bis schwere Hitzewallungen im Zeitverlauf wird anhand von Verlaufskurven dargestellt, die die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle (KI) pro Behandlungsgruppe zeigen. Die Analyse der primären Endpunkte erfolgt mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM). Vor der Anwendung des MMRM-Modells werden fehlende Daten gemäß den Estimand-Strategien für interkurrierendes Ereignisse. Es wird eine detaillierte Darstellung des MMRM-Modells für die Veränderung der Häufigkeit gegenüber dem Ausgangswert gegeben. Abhängige Variable: Veränderung gegenüber Baseline (Häufigkeit der moderaten und schweren Hitzewallungen) Kovariablen: mittlere Anzahl der Häufigkeit der Hitzewallungen zu Baseline Interaktionsterm: Baseline*Woche Behandlung*Woche Faktoren: Behandlung, Woche, Region Kovarianzstruktur: unstrukturiert Fehlende Werte wurden unter der MAR-Annahme mithilfe einer MCMC multipel imputiert. Eine ähnliche Modellspezifikation wird für die sekundären Endpunkte verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative Subgruppenanalysen unter Verwendung deskriptiver Statistiken für die primären und Key-sekundären Endpunkte: · Region (Nordamerika vs. Rest der Welt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		· Ethnie · Ethnizität · BMI (<18,5, 18,5 bis <25, 25 bis <30, ≥30 kg/m²) · Raucherstatus (nie, ehemalig, aktuell) Für den Gesamtscore der T-Werte des PROMIS SD-SF-8b ist folgende Subgruppe vorgesehen: · Baseline ISI (0-14 = keine klinisch signifikante und subklinische Insomnie, 15–21 = moderate klinische Insomnie; 22–28 = schwere klinische Insomnie)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 135
13a	Anzahl der Studienteilnehmerinnen für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Elinzanetant vs. Placebo a) 200 vs. 200 b) 200 vs. 200 c) 200 vs. 200
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patientinnen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Elinzanetant-Arm: 12-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen: n=170 Studie nicht abgeschlossen (26 Wochen) (n=40) Gründe: - UE (n=17) - Fehlende Wirksamkeit (n=3) - Lost-to-follow-up (n=3) - Non-Compliance mit der Studienmedikation (n=1) - Andere Gründe (n=2) - Fälschlicherweise randomisiert (n=1) - Entscheidung der Studienteilnehmerin (n=13) Placebo-Arm: 12-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen: n=181

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie nicht abgeschlossen (26 Wochen) (n=30) Gründe:- UE (n=5) - Fehlende Wirksamkeit (n=2) - Non-Compliance mit der Studienmedikation (n=4) - Andere Gründe (n=2) - Entscheidung des Arztes (n=1) - Protokollverletzung (n=1) - Fälschlicherweise randomisiert (n=3) - Entscheidung der Studienteilnehmerin (n=12)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patientinnen und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 29.10.2021 Studienende: 10.10.2023
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

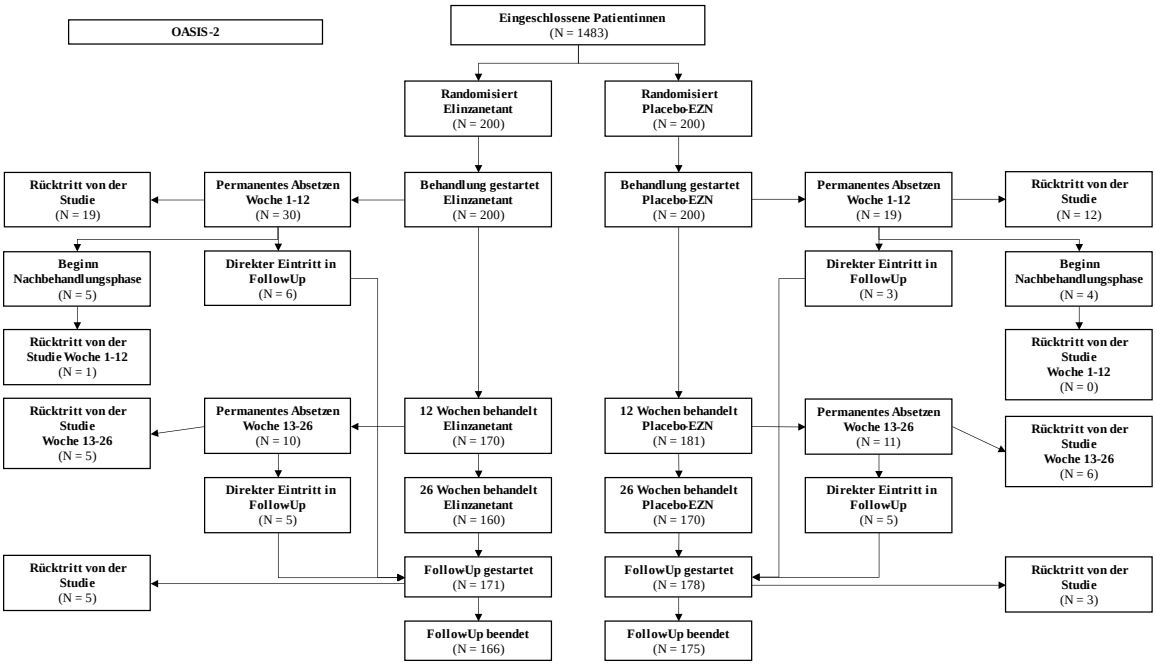

Abbildung 135: Flow-Chart der Studie OASIS-2

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OASIS-3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant zur Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind. Folgende Hypothese für den primären Endpunkt: H_0: $\mu_P \leq \mu_{1V}$ versus H_1: $\mu_P > \mu_V$ (μ_P und μ_V stehen für die mittlere Veränderung der Anzahl der Hitzewallungen zu Woche 12; P: Placebo-Arm; V: Verum-Arm).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (10. Februar 2022) Allgemeine Begründung: Aufgrund von Kommentaren der Behörden (FDA und portugiesische Gesundheitsbehörde) während des ursprünglichen CTA-Prüfverfahrens Klärung bestimmter Aspekte des Protokolls Kleinere Korrekturen Hauptänderungen: Änderungen zu Abschnitt 5.2 (Ausschlusskriterien) und Abschnitt 10.2 (Appendix 2, Klinische Labortests) Änderungen zu Abschnitt 6.8.2 (andere Überlegungen zur Behandlung) Änderungen zu Abschnitt 7.1 (Abbruch der Studienintervention) Änderungen zu Abschnitt 7.2 (Studienabbruch der Studienteilnehmerinnen) Änderungen zu Abschnitt 8.2.6 (Mammografie) Änderungen zu Abschnitt 8.3.6 (Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse) und Abschnitt 10.5.2 (Genaue Beobachtung von Teilnehmerinnen mit Leberfunktionsbefunden) Änderungen zu Abschnitt 9.4.2.2 (Primäre Analyse des primären Endpunkts)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderungen zu Abschnitt 10.5.1 (Sicherheit in Bezug auf die Leber - Überwachung und Abbruchkriterien) und zu Abschnitt 10.5.2 (Genaue Beobachtung von Teilnehmerinnen mit Leberfunktionsbefunden) Änderung zu Abschnitt 10.5.2 (Genaue Beobachtung von Teilnehmerinnen mit Leberfunktionsbefunden) Änderung zu Abschnitt 10.6. Appendix 6 (Verbotene Begleitmedikation) Sowie weitere kleinere Änderungen zur Klarstellung zum Protokoll, Beseitigung von Unstimmigkeiten und um kleinere Fehler zu korrigieren. Amendment 2 (22. Juni 2022) Klarstellungen zum Protokoll und Beseitigung von Unstimmigkeiten und Korrektur kleiner Fehler
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Frauen, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung (Informed Consent) zwischen 40 und 65 Jahre alt sind - Studienteilnehmerinnen müssen sich in der Postmenopause befinden, die nach einem der folgenden Kriterien definiert wird: a. Spontane Amenorrhoe seit mindestens zwölf aufeinanderfolgenden Monaten b. Spontane Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten mit biochemischem Kriterium der Menopause (Follikel-stimulierendes Hormon [FSH] >40 mIU/ml) und eine Serum-Estradiol-Konzentration von <30 pg/ml

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c. Hysterektomie ≥sechs Monate vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung mit biochemischem Kriterium der Menopause (FSH >40 mIU/ml Frauen zwischen 40 & 50, deren Gebärmutter entfernt wurde, aber deren Eierstöcke noch intakt sind, sollten innerhalb von ein bis drei Wochen einen zweiten FSH-Test durchführen, um den postmenopausalen Status zu bestätigen) und eine Serum-Estradiol-Konzentration von <30 pg/ml. d. Beidseitige Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie ≥sechs Wochen vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung - Studienteilnehmerinnen haben moderate bis schwere vasomotorische Symptome, die mit der Menopause assoziiert sind und streben eine Behandlung zur Linderung dieser Symptome an. - Negativer Schwangerschaftstest - Gemäß dem Prüfarzt ist die Studienteilnehmerin in einem guten Allgemeinzustand basierend auf der medizinischen Vorgeschichte, einer körperlichen Untersuchung, ein 12-Kanal-EKG, BMD, den Vitalwerten, einem gynäkologischen Ultraschall, einer Endometriumbiopsie, einer Mammografie, den klinischen Laborparametern, dem eC-SSRS, und basierend auf anderen Untersuchungen, die während des Screenings durchgeführt wurden. - Normale oder klinisch nicht relevante zervikale Zytologie, die kein Follow-up erfordert:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a. Eine zervikale Zytologie muss während des Screenings entnommen worden sein oder b. Ein dokumentiertes normales Ergebnis muss aus einer vorangegangenen Zytologie vorliegen, die innerhalb von 12 Monaten vor der Einwilligungserklärung durchgeführt wurde. c. Der HPV-Test bei den Studienteilnehmerinnen mit ASCUS wird automatisch als ergänzende Untersuchung verwendet. Teilnehmerinnen mit ASCUS können eingeschlossen werden, wenn sie negativ auf Hochrisiko-HPV-Stämme sind. d. HPV-Tests bei Teilnehmerinnen mit „Fehlen einer Komponente der endozervikalen Transformationszone“ wird automatisch als zusätzlicher Test verwendet. Teilnehmerinnen können eingeschlossen werden, wenn sie negativ auf Hochrisiko-HPV-Stämme sind. - BMI zwischen 18 kg/m^2 und 38 kg/m^2 zum Zeitpunkt des Screenings - Studienteilnehmerin lässt zum Zeitpunkt des Screenings eine Mammografie durchführen, es sei denn sie hat einen dokumentierten normalen Befund, der nicht älter als 6 Monate ist.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Studienteilnehmerin hat in den zwei Wochen vor Studienbeginn für mindestens elf Tage das HFDD ausgefüllt und erfüllt die Anforderungen von Einschlusskriterium 3 in diesem Zeitraum. - Studienteilnehmerin ist in der Lage die Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben. Ausschlusskriterien: - Jede klinisch bedeutsame frühere oder aktuelle Anamnese von Arrhythmien, AV-Block und QT-Prolongation, die entweder durch die klinische Anamnese oder durch eine EKG-Auswertung festgestellt wurde. - Jedes klinisch bedeutsame abnorme Laborergebnis, das während des Screenings erhoben wurde. - Jegliche aktive andauernde Erkrankung, die Schwierigkeiten bei der Interpretation der vasomotorischen Symptome verursachen kann, wie z. B. Infektionen, die Pyrexie verursachen können, Phäochromozytom oder ein Karzinoid-Syndrom. - Aktuelle oder in der Vorgeschichte (mit Ausnahme einer vollständigen Remission über 5 Jahre oder länger) eine maligne Erkrankung (ausgenommen sind Basal- und Plattenepitheltumore der Haut). Frauen, die eine adjuvante, endokrine Therapie (z. B. Tamoxifen, Aromatasehemmer, GnRH-Analoga) erhalten, können nicht an dieser Studie teilnehmen. - Unkontrollierter oder behandlungsresistenter Bluthochdruck. Frauen mit leichtem Bluthochdruck können in die Studie aufgenommen werden, wenn sie vor der Studienteilnahme ärztlich abgeklärt werden. - Unbehandelte Hyperthyreose oder Hypothyreose

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		· Behandelte Hyperthyreose ohne abnorme Erhöhung der Schilddrüsenfunktion und ohne relevante klinische Anzeichen seit >6 Monaten vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ist akzeptabel. · Behandelte Hypothyreose mit normalen Schilddrüsenfunktions-testergebnissen während des Screenings und einer stabilen Dosis (seit ≥3 Monaten vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung) der Ersatztherapie ist akzeptabel. - Ungeklärte postmenopausale Blutungen - Klinisch relevante abnorme Befunde in der Mammografie - Nierenfunktionsstörungen (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30ml/min/1,73m^2) bei Screening - Abnorme Leberparameter: · AST >2 x ULN · ALT >2 x ULN · AP >2 x ULN · TBL >ULN (sofern nicht durch das Gilbert-Syndrom erklärt) · INR >ULN (es sei denn, dies ist z. B. auf die Einnahme von Antikoagulanzien zurückzuführen · Diagnose einer Hepatitis-B-Infektion · Diagnose einer Hepatitis-C-Infektion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Gestörtes proliferatives Endometrium, Endometriumhyperplasie, Polypen oder Endometriumkrebs (die basierend auf der Endometriumbiopsie beim Screening diagnostiziert wurde). - Jede andere Vorgeschichte, Zustand, Therapie oder unkontrollierte interkurrente Krankheit, die nach Ansicht des Prüfarztes die Einhaltung der Studienanforderungen beeinträchtigen könnten. - Einnahme eines in der Studie verbotenen Begleitmedikaments und ist nicht bereit dieses abzusetzen. - Nicht in der Lage, den Gebrauch verbotener Medikamente einzuhalten - Gleichzeitige (oder innerhalb von 2 Monaten vor der Einwilligungserklärung) Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat (einschließlich Medizinprodukten) - Suizidgedanken in den letzten 6 Monaten bevor Screening (Antwort „Ja" auf die Fragen 4 oder 5 des Abschnitts „Suizidgedanken“ des eC-SSRS) oder suizidales Verhalten in den in den letzten 6 Monaten (angegeben durch „Ja“ bei einer beliebigen Frage des Abschnitts „Suizidalität“ des eC-SSRS) - Klinisch relevanter Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 12 Monaten nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung - Abhängigkeit vom Prüfarzt, der/den Auftragsforschungseinrichtung(en) oder dem Sponsor für Ausbildung oder Beschäftigung - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Elinzanetant oder einen der Inhaltsstoffe in der Formulierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nicht in der Lage das Studienprozedere einzuhalten aus irgendeinem Grunde, einschließlich folgender: Sprachverständnis, psychiatrische Erkrankung, allgemeine Unfähigkeit zum Studienort zu gelangen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 75 Studienzentren in Europa und Nordamerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Elinzanetant 120 mg, einmal täglich, oral Arm 2: Placebo, einmal täglich oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schwere Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12 (bewertet anhand des HFDD) Das elektronische Tagebuch (HFDD) gilt als valides Erhebungsinstrument zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte und findet breite Anwendung in klinischer Forschung sowie regulatorischer Bewertung. **Sekundäre Endpunkte:** Mittlere Veränderung des PROMIS SD-SF-8b-Gesamt-T-Scores von Baseline über die gesamte Zeit Mittlere Veränderung der MENQOL-Gesamtwertung von Baseline über die gesamte Zeit **Explorative Endpunkte:** Mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des Schweregrads von moderaten bis schweren Hitzewallungen von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung der Häufigkeit von milden, moderaten und schweren Hitzewallungen von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung der MENQOL-Gesamtdomäne und der Einzelpunktwerte von Baseline über die gesamte Zeit Mittlere Veränderung des Körpergewichts von Baseline über die Zeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mittlere Veränderung der Körperform von Baseline über die Zeit Mittlere Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD) Mittlere Veränderung des Anteils der Tage, an denen die Patientinnen Schlafstörungen „ziemlich“ oder „sehr stark“ eingeschätzt haben von Baseline über die gesamte Zeit (bewertet anhand des HFDD). Andere Endpunkte: Anzahl der Teilnehmerinnen mit nicht-benignen Ergebnissen bei der Endometriumbiopsie Mittlere prozentuale Veränderung der Knochendichte von Baseline bis Woche 52 Anzahl der Patientinnen mit einem unerwünschten Ereignis Anzahl der Patientinnen mit abnormen Laborparametern Mittlere Veränderung des Schläfrigkeitscores, bewertet anhand der Schläfrigkeitsskala in Woche 1, Woche 4, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und Woche 50 im Vergleich zu Baseline Andere präspezifizierte Endpunkte: Untersuchung der systemischen Exposition von Elinzanetant im Plasma Untersuchung von verschiedenen Biomarkern
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt sollen 600 Teilnehmerinnen (300 pro Gruppe) im Verhältnis 1:1 auf beide Gruppen randomisiert. Unter der Annahme einer Abbruchrate von 30%/10% in den ersten 3 Monaten/4-6 Monaten ergibt dies etwa 210 Teilnehmerinnen, die etwa 1 Jahr und 240 Teilnehmerinnen, die etwa 6 Monate behandelt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die benötigte Teilnehmerzahl für diese Studie basiert auf der Gesamtzahl der Teilnehmerinnen, die für die Sicherheitsbewertung erforderlich sind. Laut der ICH E1-Richtlinie (EMA 1995) sind insgesamt 1.500 Teilnehmerinnen erforderlich, die mindestens eine Dosis von Elinzanetant 120 mg erhalten haben. Von diesen 1.500 Teilnehmerinnen sollten 300-600 mindestens sechs Monate behandelt worden sein und etwa 100 für ein Jahr. Basierend auf der Anzahl der Teilnehmerinnen, die in den vorherigen Phase-I- und Phase-II-Studien verfügbar sind, zusammen mit der Anzahl der Teilnehmerinnen, die in die kommenden Phase-III-Studien aufgenommen werden, ist die benötigte Teilnehmerzahl für die Elinzanetant-Gruppe in dieser Studie 300, wobei auch die oben beschriebene angenommene Abbrecherquote berücksichtigt wird. Unter der Annahme einer Screening-Abbruchrate von 30% müssen etwa 860 Teilnehmerinnen aufgenommen werden, um die erforderliche Anzahl von 600 randomisierten Teilnehmerinnen zu erreichen. Zusätzlich können weitere Teilnehmerinnen aufgenommen werden, falls es aufgrund eines Problems mit der Studienkontinuität zu einer außergewöhnlich hohen Abbrecherquote kommt. Eine formale Begründung der Stichprobengröße wurde für den primären Endpunkt der Wirksamkeit unter Verwendung des einseitigen Zwei-Stichproben-T-Tests (gleiche Varianz) durchgeführt, wobei eine mindestens annähernd normale Verteilung angenommen wird. Die Abbruchrate während der ersten 3 Monate wird mit 10% angenommen. Die Power bei den folgenden Behandlungsunterschieden -1,00/-1,50/-2,00 (d. h. mittlere Veränderung der Häufigkeit moderater bis schwerer Hitzewallungen von Baseline bis Woche 12) ist mit n=270 pro Behandlungsgruppe und angenommener Standardabweichung von 4,29 77,1%/ 98,2%/>99,9%. Die Daten aus der Placebo-Gruppe der SWITCH-1-Studie wurden für die Annahme der Standardabweichung verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse war nicht vorgesehen. Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch: - Bei abnormen Leberwerten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Bei Thrombozytenwerten <50.000/mm³ - Bei Infektion mit SARS-CoV-2 Infektion, muss der Prüfarzt entscheiden (in vielen Fällen ist auch der vorübergehende Abbruch eine angemessene Lösung). - Rücknahme der Einwilligungserklärung - Lost-to-follow-up - Eine Teilnehmerin kann jederzeit auf eigenen Wunsch aus der Studie ausscheiden oder jederzeit nach Ermessen des Prüfarztes aus Sicherheits-, Verhaltens- oder Compliance-Gründen ausgeschlossen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Studienteilnehmerinnen, die alle Einschlusskriterien erfüllen, werden zentral mittels des IxRS einer randomisierten Studienintervention zugewiesen. Bevor die Studie beginnt, erhält jede Studienstelle die Zugangsdaten und Anweisungen für die Nutzung des IxRS. Der Randomisierungsplan wird vom Sponsor oder einem Beauftragten computergestützt erstellt. Sobald eine Randomisierungsnummer vergeben wurde, darf diese nicht erneut zugewiesen werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Region
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verdeckt zentral mittels IxRS, Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patientinnen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patientinnen den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte mittels IxRS. Die Randomisierungsliste wird vom Sponsor oder dessen Vertreter mithilfe eines Computers erstellt.
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden/Patientinnen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c.) Verblindet Das Aussehen der Darreichungsform und der Verpackung von Elinzanetant war identisch mit dem des Placebos, die Prüfpräparate waren also äußerlich nicht unterscheidbar.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Verpackung und Tablette
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse der primären Endpunkte: Die primären und sekundären Endpunkte wurden basierend auf der FAS-Population (alle randomisierten Studienteilnehmerinnen) gemäß der randomisierten Intervention ausgewertet. Die Häufigkeit der moderaten bis schweren Hitzewallungen sowie die Veränderung gegenüber Baseline und die prozentuale relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden durch deskriptive Statistiken nach Behandlungsgruppe und wöchentlich bis Woche 12 und danach bei Woche 23, 24, 36, 49 und 50 zusammengefasst. Die Veränderung der Häufigkeit moderater bis schwerer Hitzewallungen im Zeitverlauf wird anhand von Verlaufskurven dargestellt, die die Mittelwerte und 95%- KI pro Behandlungsgruppe zeigen. Die Analyse der primären Endpunkte erfolgt mittels MMRM. Vor der Anwendung des MMRM-Modells werden fehlende Daten gemäß den Estimand-Strategien für interkurrierende Ereignisse behandelt. Darstellung des MMRM-Modells für die Veränderung der Häufigkeit gegenüber dem Ausgangswert. gegenüber Baseline (Häufigkeit der moderaten und schweren Hitzewallungen) Kovariablen: mittlere Anzahl der Häufigkeit der Hitzewallungen zu Baseline Faktoren: Behandlung, Woche, Region Interaktionsterm: Baseline*Woche Behandlung*Woche Kovarianzstruktur: unstrukturiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fehlende Werte wurden unter der MAR-Annahme mithilfe einer MCMC multipel imputiert. Eine ähnliche Modellspezifikation wird für die sekundären Endpunkte verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative Subgruppenanalysen unter Verwendung deskriptiver Statistiken für die primären und Key-sekundären Endpunkte: · Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) · Ethnie · Ethnizität · BMI (<18,5, 18,5 bis <25, 25 bis <30, ≥30 kg/m²) · Raucherstatus (nie, ehemalig, aktuell) · Anzahl an moderaten bis schweren Hitzewallungen zu Baseline (<35; ≥35) Für den Gesamtscore der T-Werte des PROMIS SD-SF-8b ist folgenden Subgruppe vorgesehen: · Baseline ISI (0-14 = Keine klinisch signifikante und subklinische Insomnie, 15–21 = moderate klinische Insomnie; 22–28 = schwere klinische Insomnie)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 136
13a	Anzahl der Studienteilnehmerinnen für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Elinzanetant vs. Placebo a) 313 vs. 315 b) 312 vs. 315 c.) 313 vs. 315
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patientinnen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Elinzanetant-Arm: Studie bis Woche 52 nicht abgeschlossen (n=86) Gründe:- UE (n=39)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- aufgrund von fehlender Wirksamkeit (n=4) - Lost-to-follow-up (n=3) - Non-Compliance mit der Studienmedikation (n=5) - Andere Gründe (n=4) - Entscheidung des Arztes (n=5) - Fälschlicherweise randomisiert (n=1) - Entscheidung der Studienteilnehmerin (n=25) Placebo-Arm: Studie bis Woche 52 nicht abgeschlossen (n=83) Gründe:- UE (n=13) - Fehlende Wirksamkeit (n=15) - Lost-to-follow-up (n=2) - Non-Compliance mit der Studienmedikation (n=6) - Andere Gründe (n=4) - Entscheidung des Arztes (n=4) - Protokollverletzung (n=2) - Fälschlicherweise randomisiert (n=2) - Entscheidung der Studienteilnehmerin (n=34) - Technische Probleme (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patientinnen und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 27.08.2021 Datum der letzten Erhebung: 12.02.2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

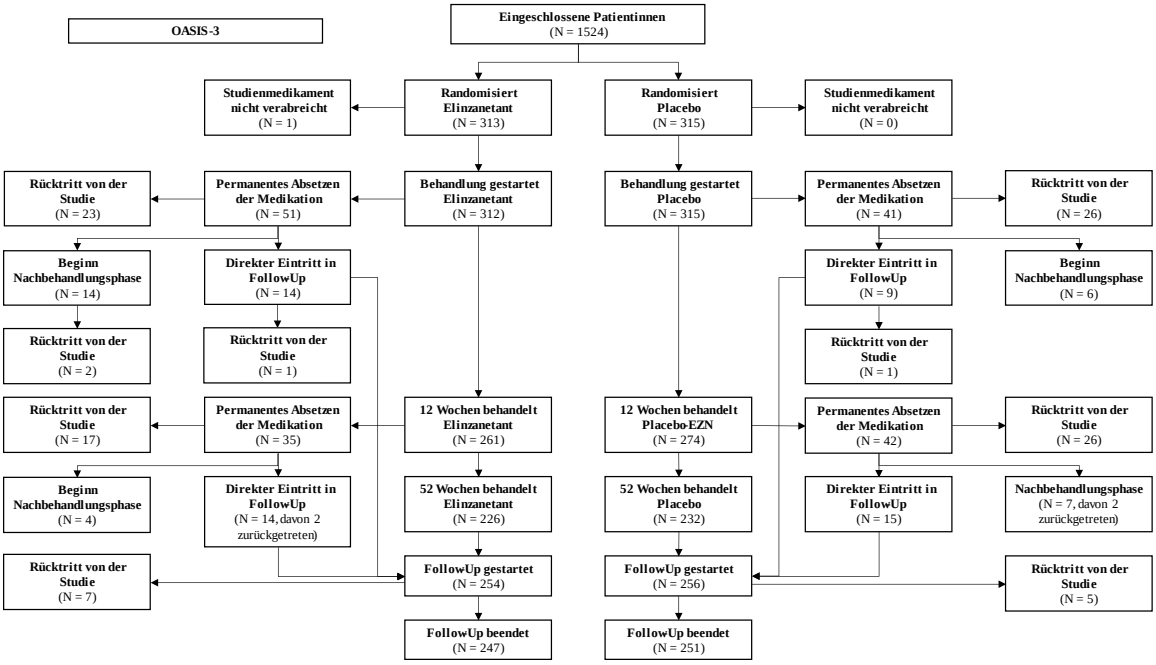

Abbildung 136: Flow-Chart der Studie OASIS-3

Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NIRVANA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant auf Schlafstörungen im Zusammenhang mit der Menopause. Die Prüfung von Hypothesen ist nicht vorgesehen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, placebokontrollierte, Phase-II, doppelblinde Pilotstudie im Zuordnungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (21.September 2023):</u> Allgemeine Begründung: Die Änderungen entsprechen den Anmerkungen der FDA. Hauptänderungen: Das Einschlusskriterium 2 wurde dahingehend geändert, dass nur noch Frauen einbezogen werden, die sich in der Postmenopause befinden UND hysterektomiert sind. Einschlusskriterium 12 wurde hinzugefügt: Normales Ergebnis der Brustkrebsvorsorge vor Beginn der Behandlung in Übereinstimmung mit der im jeweiligen Land empfohlenen Methode und mit der Häufigkeit, die im jeweiligen Land empfohlen wird. Die verstrichene Zeit seit der letzten Früherkennungsuntersuchung sollte so kurz sein, dass keine weitere Routine Früherkennungsuntersuchung während der Studie geplant werden muss. Einschlusskriterium 13 wurde hinzugefügt: Bei Patientinnen mit Gebärmutterhals: normales Ergebnis der Gebärmutterhalskrebs-Vorsorgeuntersuchung vor Beginn der Behandlung gemäß der im jeweiligen Land empfohlenen Methode und Häufigkeit. Die Zeit seit der letzten Früherkennungsuntersuchung sollte so kurz sein, dass im Verlauf der Studie keine weitere Routineuntersuchung angesetzt werden muss.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterium 21 wurde hinzugefügt: Aktuelle Diagnose der folgenden prämalignen Erkrankungen: Dysplasie des Gebärmutterhalses; Atypien der Brust einschließlich atypischer duktaler Hyperplasie, atypischer lobulärer Hyperplasie, lobulären Karzinoms in situ; Leberzirrhose und knotige Leberläsionen. Änderung zu Abschnitt 8: Wenn die Ergebnisse der Gebärmutterhalskrebs- oder Brustkrebsvorsorge Screening-Ergebnisse zum Zeitpunkt der Unterzeichnung des ICF nicht vorliegen, können sie lokal durchgeführt werden. Schwangerschaftstests werden nicht bei Teilnehmerinnen durchgeführt, die sich einer Hysterektomie UND einer bilateralen Oophorektomie unterzogen haben. Änderung zu Abschnitt 10: Die Therapie mit intrauterinen Gestagenen wurde aus der Tabelle für den Auswaschungszeitraum gestrichen. Amendment 2 (06. Februar 2024) Allgemeine Begründung: Um der Aufforderung der zuständigen Behörde der teilnehmenden EU-Länder nachzukommen. Während der Baseline Visite wird eine zusätzliche Sicherheitsblutprobe entnommen. Darüber hinaus wurde die T2 Visite in einen persönlichen Besuch umgewandelt, um die Entnahme einer Sicherheitsblutprobe zu ermöglichen. Informationen zur Verwendung von Schlafmedikamenten wurde hinzugefügt. Die Sektion 7.1.3. wurde hinzugefügt, die sich mit dem Abbruch der Studienmedikation im Falle einer schweren unerwünschten Reaktion im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder einem SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation befasst. Es wurde angegeben, dass die mit Sleepiz One+ zu Hause ferngesteuert und kontinuierlich erfassten Parameter mithilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst werden. Die Methode zur Berechnung der Sample Size wurde ergänzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein neuer Punkt wurde hinzugefügt: Es wurden Maßnahmen getroffen, um die möglichen negativen Auswirkungen einer Verletzung der Datensicherheit zu mindern, die im Einklang mit der Datenschutz-Grundverordnung und den einschlägigen nationalen Rechtsvorschriften stehen. Ein zusätzliches Kriterium für den Abbruch der Studie wurde hinzugefügt: Die Studie wird abgebrochen, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis inakzeptabel wird. In Abschnitt 10.7 wurde klargestellt, dass, wenn ein verbotenes Begleitmedikament für die Patientin unerlässlich ist, die Behandlung zum Zweck der Teilnahme an dieser Studie nicht abgebrochen werden sollte und die Patientin auf der Grundlage der in Abschnitt 5.2 definierten Ausschlusskriterien für vorherige/begleitende Medikation von der Studie ausgeschlossen werden sollte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Frauen im Alter von 40 bis einschließlich 65 Jahren bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung - Postmenopause, definiert als: FSH-Serumspiegel >40 mIU/ml und eine Serum-Östradiolkonzentration von <30 pg/ml beim Screening UND Hysterektomie mindestens sechs Wochen vor dem Screening - VMS in Verbindung mit der Menopause, definiert als: Die Patientin hat in den zwei Wochen vor der jeweiligen Eignungsprüfung an mindestens elf Tagen das HFDD ausgefüllt, und während dieses Zeitraums hat die Patientin im Wochendurchschnitt mindestens 20 moderate oder schwere Hitzewallungen (einschließlich nächtlicher Hitzewallungen) verzeichnet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die selbstberichtete Schlafgeschichte der Patientin umfasst anhaltende Schlafstörungen im Zusammenhang mit der Menopause, die durch nächtliches Aufwachen und/oder schlechte Schlafqualität gekennzeichnet sind. - Die selbstberichteten anhaltenden Schlafstörungen der Patientin verursachen Stress oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen. - WASO von 30 Minuten oder mehr (Mittelwert von 2 Screening-PSG, wobei keine der beiden Nächte <20 Minuten war). - Die von der Patientin selbst angegebene Schlafdauer liegt zwischen sechs und neun Stunden. - Die selbst angegebene Schlafenszeit des Teilnehmers liegt normalerweise zwischen 21:00 und 24:00 Uhr und schwankt nicht um mehr als ±2 Stunden. - Negativer Urin-Schwangerschaftstest beim Screening - BMI zwischen 18 und 38 kg/m^2 bei der Untersuchung - In der Lage sein, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, die die Einhaltung der in der ICF und in diesem Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen einschließt. - Normales Brustkrebs-Screening-Ergebnis vor Beginn der Behandlung entsprechend der im jeweiligen Land empfohlenen Methode und Häufigkeit. Der Zeitraum seit der letzten Früherkennungsuntersuchung sollte so kurz sein, dass im Verlauf der Studie keine weitere Routineuntersuchung angesetzt werden muss.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Bei Personen mit Gebärmutterhals: normales Ergebnis der Gebärmutterhalskrebs-Vorsorgeuntersuchung vor Beginn der Behandlung gemäß der in dem jeweiligen Land empfohlenen Methode und Häufigkeit. Der Zeitraum seit der letzten Früherkennungsuntersuchung sollte so kurz sein, dass im Verlauf der Studie keine weitere Routineuntersuchung geplant werden muss. Ausschlusskriterien: - In der Anamnese oder bei der PSG-Basisuntersuchung wurde eine Schlafstörung diagnostiziert, bei der es sich nicht um menopausal bedingte Schlafstörungen handelt (z. B.: Schlafapnoe, Syndrom der unruhigen Beine, Störung des zirkadianen Schlafrhythmus). - Klinisch bedeutsame Anomalien, die nach Ansicht des Prüfarztes auf der Grundlage der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der Vitalparameter, der klinischen Labortests, des eC-SSRS und anderer während des Screenings durchgeführter Untersuchungen die Studienziele beeinträchtigen. - Aktuell oder in der Vorgeschichte (mit Ausnahme einer vollständigen Remission seit mindestens fünf Jahren) eine bösartige Erkrankung (mit Ausnahme von Basal- und Plattenepitheltumoren) - Mehr als mäßige Nierenfunktionsstörung (d. h.: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m^2) zum Zeitpunkt der Untersuchung - Abnormale Leberparameter (Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien): o AST >2x ULN, o ALT >2x ULN, o AP >2x ULN,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o TBL >ULN, sofern nicht durch das Gilbert-Syndrom erklärt, o INR >ULN, sofern nicht z. B. durch die Einnahme von Antikoagulantien erklärt, o Diagnose einer Hepatitis-B-Infektion, d. h. positives HBs-Antigen beim Screening, o Diagnose einer Hepatitis-C-Infektion, d. h. positive Hepatitis-C-Antikörper und HCV-RNA beim Screening. - Hat eines der verbotenen Begleitmedikamente, wie in den Abschnitten 6.9 und 10.7 des Clinical Study Protocol beschrieben, eingenommen und ist nicht bereit, diese abzusetzen. - Unfähigkeit, die Einnahme der verbotenen Medikamente gemäß den Abschnitten 6.9.1 und 10.7 des Clinical Study Protocol einzuhalten. - Derzeitige kognitive Verhaltenstherapie für Schlafstörungen. - Gleichzeitige (oder innerhalb von 2 Monaten vor der Unterzeichnung des ICF) Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat (einschließlich Medizinprodukten), mit Ausnahme von Patientinnen, die eine andere Elinzanetant-Studie abgeschlossen haben. - Schichtarbeit innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening-Besuch, oder geplante Schichtarbeit während der Studie. - Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) >15 in der ersten PSG-Screening-Nacht. - PLMAI >15 in der ersten PSG-Screening-Nacht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Reise über ≥3 Zeitzonen innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening-Besuch oder geplante Reise über ≥3 Zeitzonen während der Studie. - Regelmäßiges Nickerchen, d. h. >3 Nickerchen pro Woche mit einer Dauer von jeweils >30 Minuten. - Beim Screening Suizidgedanken in den letzten sechs Monaten (angegeben durch „Ja“ bei Item 4 oder Item 5 des Abschnitts Suizidgedanken des eC-SSRS) oder suizidales Verhalten in den letzten sechs Monaten (angegeben durch „Ja“ bei einem Item des Abschnitts Suizidales Verhalten des eC-SSRS). - Klinisch relevanter Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 12 Monaten nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung. - Verwendung von Substanzen, die nach Ansicht des Prüfers zu den Schlafstörungen der Patientin beitragen (z. B. Koffein, Alkohol, Cannabis und seine Derivate). - Abhängigkeit vom Prüfer, der/den Auftragsforschungseinrichtung(en) oder dem Sponsor in Bezug auf Ausbildung oder Beschäftigung (z. B. Familienmitglieder, Angestellte, Personen, die Stipendien/Ausbildung erhalten). - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Elinzanetant oder einen der Hilfsstoffe in der Formulierung. - Unfähigkeit zur Einhaltung der Studienverfahren aus irgendeinem Grund, einschließlich der folgenden Beispiele: Sprachverständnis, psychiatrische Erkrankung, allgemeine Unfähigkeit, zum Studienort zu gelangen oder das Electronic Patient Reported Outcome (ePRO) auszufüllen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Aktuelle Diagnose der folgenden prämalignen Erkrankungen: Dysplasie des Gebärmutterhalses; Brustatypien einschließlich atypischer duktaler Hyperplasie, atypischer lobulärer Hyperplasie, lobulärem Karzinom in situ, Karzinom in situ; Leberzirrhose und knotigen Leberveränderungen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studiendurchführung in 39 Studienzentren in den Vereinigten Staaten und in Europa
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Elinzanetant-Arm: Der Interventionszeitraum wird 12 Wochen dauern. Die Intervention besteht aus 120 mg (2x 60 mg Weichgelatinekapseln) Elinzanetant einmal täglich für 12 Wochen. Placebo-Arm: Der Interventionszeitraum wird 12 Wochen dauern. Die Intervention besteht aus zwei entsprechenden Placebo-Kapseln einmal täglich für 12 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** - Veränderung des WASO-Wertes in Woche 4 gegenüber der Baseline, gemessen durch PSG **Sekundäre Endpunkte:** - Veränderung des WASO-Wertes in Woche 12 gegenüber der Baseline, gemessen durch PSG - Veränderung des SE-Wertes in Woche 4 gegenüber der Baseline gemessen durch PSG - Veränderung des SE-Wertes in Woche 12 gegenüber der Baseline, gemessen durch PSG - Veränderung des PROMIS SD-SF-8b Gesamtergebnisses in Woche 4 gegenüber der Baseline - Veränderung des PROMIS SD-SF-8b Gesamtergebnisses in Woche 12 gegenüber der Baseline - Veränderung des ISI-Gesamtergebnisses in Woche 4 gegenüber der Baseline - Veränderung des ISI-Gesamtergebnisses in Woche 12 gegenüber der Baseline - Unerwünschte Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Abnormale Laborparameter **Explorative Endpunkte:** - Häufigkeit von Hitzewallungen im Laufe der Zeit - WASO, gemessen durch PSG im Zeitverlauf - Veränderung des GAD-7-Gesamtwertes gegenüber der Baseline im Laufe der Zeit - Tatsächliche Werte der PGI-C-Einzel-Item-Scores im Laufe der Zeit - Veränderung der PGI-S-Einzel-Item-Scores im Zeitverlauf gegenüber der Baseline - Systemische Exposition von Elinzanetant in Plasma über spärliche PK-Probenahme - Verschiedene Biomarker (z. B. diagnostische, sicherheitsrelevante, pharmakodynamische, Überwachungs- oder potenziell prädiktive Biomarker) - Parameter, die von Sleepiz One+ aus der Ferne und kontinuierlich zu Hause erfasst werden, wie z. B. WASO, Total Sleep Time (TST), SE.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den primären Endpunkt WASO, der mittels PSG bei Frauen mit menopausal bedingten Schlafstörungen gemessen wird, liegen keine Daten vor. Daher wurde die Standardabweichung, die bei der Berechnung der Stichprobengröße verwendet wurde, aus einer Studie mit Patientinnen mit Schlaflosigkeit entnommen. Unter der Annahme, dass die gepoolte Standardabweichung für die Veränderung des WASO-Wertes in Woche 4 gegenüber dem Ausgangswert 33,2 beträgt, würde eine Gesamtstichprobengröße von 70 Patientinnen (35 pro Arm) mit 90%-iger Wahrscheinlichkeit ergeben, dass das zweiseitige 90%-ige Konfidenzintervall eine Halbwertsbreite von 14,7 Minuten oder weniger aufweist. Um fehlende Daten und eine mögliche Inflation der Variabilität aufgrund der Imputation fehlender Daten zu berücksichtigen, werden insgesamt etwa 78 Patientinnen (39 pro Arm) im Verhältnis 1:1 auf beide Behandlungen randomisiert. Um 78 randomisierte Patientinnen zu erhalten, werden ca. 223 Patientinnen gescreent.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Interimsanalysen geplant. Eine Patientin kann jederzeit auf eigenen Wunsch und aus beliebigen Gründen (oder ohne Angabe von Gründen) aus der Studie aussteigen. Eine Patientin kann jederzeit nach dem Ermessen des Prüfers aus Sicherheits-, Verhaltens- oder Compliance-Gründen aus der Studie genommen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patientinnen, die alle Zulassungskriterien erfüllen, werden zentral einer randomisierten Studienintervention mittels IRT zugewiesen. Vor Beginn der Studie werden die Anmeldeinformationen und Anweisungen für den IRT an jeden Standort übermittelt. Der Randomisierungsplan wird vom Sponsor oder seinem Beauftragten per Computer erstellt. Sobald eine Randomisierungsnummer zugewiesen wurde, darf sie nicht mehr neu zugewiesen werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Am Ende der Screening-Phase (BL-Besuch) werden die Teilnehmerinnen im Verhältnis 1:1 in den Elinzanetant- und den Placebo-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach der durchschnittlichen wöchentlichen Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen (einschließlich nächtlicher Hitzewallungen) in den 14 Tagen vor der jeweiligen Eignungsprüfung (<35 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche, ≥35-<50 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche, ≥50 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verdeckt zentral mittels IRT, Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patientinnen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patientinnen den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte mittels IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patientinnen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Intervention mit Placebo besteht, um eine Ähnlichkeit zur Elinzanetant zu gewährleisten, aus 2 Weichgelkapseln.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primären und sekundären Endpunkte wurden basierend auf der FAS-Population (alle randomisierten Studienteilnehmerinnen) gemäß der randomisierten Intervention ausgewertet. <u>Generelle Annahmen:</u> Alle Variablen werden anhand von deskriptiven Statistiken zusammengefasst, die für die jeweilige Studienbehandlung geeignet sind.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontinuierliche Variablen: Anzahl der nicht fehlenden Beobachtungen und fehlenden Daten, arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Für Variablen, bei denen eine Lognormalverteilung angenommen wird, werden anstelle des arithmetischen Mittels und der Standardabweichung das geometrische Mittel, die geometrische Standardabweichung und der CV angegeben. Kategoriale Daten werden in Häufigkeitstabellen mit der Anzahl der Beobachtungen und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Konfidenzintervalle sind zweiseitig mit einem Konfidenzniveau von 95% für deskriptive Statistiken und 90% für die MMRM. <u>Analyse des primären Endpunkts:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der tatsächliche WASO-Wert und die Veränderung gegenüber der Baseline werden anhand von deskriptiven Statistiken nach Studienbehandlung und Woche zusammengefasst. Die Veränderung gegenüber der Baseline im Laufe der Zeit nach Studienbehandlung wird anhand von Liniendiagrammen für Mittelwerte und 95%-KI dargestellt. Darüber hinaus werden die deskriptiven Statistiken für die tatsächlichen Werte und die Veränderung des WASO-Wertes gegenüber der Baseline nach Studienbehandlung und einzelnen Nächten (d. h. der Baseline Nacht 1, der Baseline Nacht 2, Woche 4 Nacht 1, Woche 4 Nacht 2, Woche 12/EOT Nacht 1, Woche 12/EOT Nacht 2) zusammengefasst. Die deskriptiven Statistiken für den tatsächlichen WASO-Wert und die Veränderung gegenüber der Baseline nach Studienbehandlung und Woche werden ebenfalls mithilfe der SLAS zusammengefasst. Die Veränderung des WASO-Wertes gegenüber der Baseline in Woche 4 und 12 wird mit Hilfe eines MMRM analysiert, wobei die Baseline, die Studienbehandlung, die durchschnittliche wöchentliche Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen und die Woche als Kovariaten in das Modell aufgenommen werden, ebenso wie der Interaktionsterm Studienbehandlung *x* Woche. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Wenn keine Konvergenz erreicht werden kann, werden alternative Strukturen ausprobiert. Der LS-Mittelwert und der Standardfehler für jede Studienbehandlung sowie der LS-Mittelwert -Unterschied von Elinzanetant im Vergleich zu Placebo mit dem entsprechenden 90%-KI werden anhand des Modells in Woche 4 und 12 geschätzt. Es werden Liniendiagramme des LS-Mittelwert und des 90%-KI für jede Studienbehandlung und jeden Besuch erstellt. <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> Analog zur Analyse des primären Endpunkts.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären und sekundären Endpunkt Veränderung des WASO-Wertes gegenüber der Baseline in Woche 4 und 12 werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Durchschnittliche wöchentliche Häufigkeit von moderaten bis schweren Hitzewallungen über 14 Tage vor Screening (<35 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche, ≥35-<50 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche, ≥50 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche) - Region (Nordamerika, Europa) - BMI (<18,5, 18,5 bis <25, 25 bis <30, ≥30 kg/m^2) - WASO, gemessen durch PSG bei Studienbeginn (Quartile) Wenn die Zahl der Teilnehmerinnen innerhalb einer Subgruppe zu gering ist (weniger als 10%), können die Subgruppenkategorien vor der Entblindung der Studie neu definiert werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmerinnen für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	120 mg Elinzanetant vs. Placebo a) 55 vs. 55 b) 55 vs. 55 c) 52 vs. 53
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patientinnen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 137
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patientinnen und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 08.11.2023 Studienende: 07.11.2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

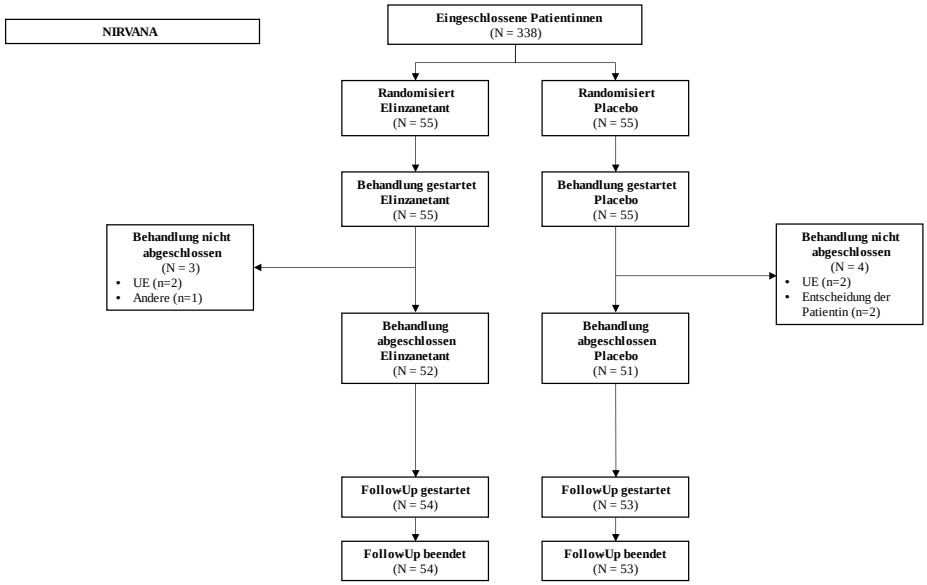

Abbildung 137: Flow-chart der Studie NIRVANA

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SWITCH-1

Studie: SWITCH-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A double-blind, randomised, placebo controlled, adaptive design study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of NT-814 in female subjects with moderate to severe vasomotor symptomes associated with the menopause; Version 1.0	CSR
Clinical Study Protocol: Clinical Study Report: A double-blind, randomised, placebo controlled, adaptive design study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of NT-814 in female subjects with moderate to severe vasomotor symptomes associated with the menopause – The „SWITCH-1“ Study; Version 2.1	Protokoll
Statistical Analysis Plan: A double-blind, randomized, placebo controlled, adaptive design study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of NT-814 in female subjects with moderate to severe vasomotor symptomes associated with the menopause; Version 2	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IWRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IWRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen der Dosisfindungsstudie SWITCH-1 wurden zentral über ein Interactive Web Response System (IWRS) im Verhältnis 1:1:1:1:1 in eine der fünf Behandlungsgruppen randomisiert (Elinzanetant 40 mg, Elinzanetant 80 mg, Elinzanetant 120 mg und Elinzanetant 160 mg und Placebo). Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Rest der Welt). Sowohl Patientinnen als auch die behandelnden Personen waren über den gesamten Zeitraum der Studien verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial dieser Studie als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: VMS-Häufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IWRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Häufigkeit der moderaten und schweren VMS wurde in der Studie SWITCH-1 anhand eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies traf auf alle randomisierten Patientinnen zu, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: VMS-Schweregrad

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IWRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt des Schweregrads moderater und schwerer VMS wurde in der Studie SWITCH-1 anhand eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das traf auf alle randomisierten Patientinnen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schlafstörungen gemessen anhand des elektronischen Tagebuchs

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IWRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schlafstörungen wurde in der Studie SWITCH-1 unter anderem anhand eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Da traf auf alle randomisierten Patientinnen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: ISI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IWRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ISI wurde in den Studien SWITCH-1 unter anderem anhand des validierten Fragebogens ISI von den Patientinnen selbst erhoben.
Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: PSQI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IWRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schlafstörungen wurde in der Studie SWITCH-1 unter anderem anhand des validierten Fragebogens PSQI von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet und die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, welches alle randomisierten Patientinnen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies traf auf alle randomisierten Patientinnen zu, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gibt keine sonstigen verzerrenden Aspekte, weshalb eine Verzerrung des Endpunkts ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: BDI-II

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IWRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Depressive Symptome wurde in der Studie SWITCH-1 anhand des standardisierten Fragebogens BDI-II von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für die Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: MENQOL-I

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IWRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Lebensqualität wurde in der Studie SWITCH-1 anhand des standardisierten Fragebogens MENQOL-I von den Patientinnen erfasst. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Da traf auf alle randomisierten Patientinnen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für die Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verträglichkeit & Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IWRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Verträglichkeit und Sicherheit stellt in allen Studien einen etablierten klinischen Sicherheitsendpunkt dar, dessen Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung standardisiert gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) erfolgt.
Die Patientinnen und die behandelnden Personen in jeder Studie waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem SAF, welches alle eingeschlossenen Patientinnen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OASIS-1

Studie: OASIS-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Amended Clinical Study Report PH-42782 BAY 3427080/21651 Version 2.0	CSR
Clinical Study Protocol Global Amendment 2 BAY 3427080/2165 Version 4.0	Protokoll
Statistical Analysis Plan BAY 3427080/21651 Version 3.0	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Patientinnen in OASIS-1 wurden jeweils zentral über ein Interactive Voice/Web Response System (IxRS) im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Rest der Welt). Sowohl Patientinnen als auch die behandelnden Personen waren über den gesamten Zeitraum der Studien verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial dieser Studie als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: VMS-Häufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OASIS-1 wurden die Anzahl der VMS mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Es ist so nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der VMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: VMS-Schweregrad

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OASIS-1 wurden der Schweregrad der VMS mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der VMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OASIS-1 wurden die Schlafstörungen mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der Schlafstörungen ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der Schlafstörungen falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor.

Endpunkt: PROMIS SD-SF-8b

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schlafstörungen wurde in der Studie OASIS-1 unter anderem anhand des validierten Fragebogens PROMIS SD-SF-8b von den Patientinnen selbst erfasst. Die Patientinnen waren jeweils während der randomisierten Behandlungsphase in Bezug auf die Zuteilung verblindet.
Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: ISI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ISI wurde in der Studie OASIS-1 unter anderem anhand des validierten Fragebogens ISI von den Patientinnen selbst erhoben.
Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: BDI-II

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Depressive Symptome wurde in der Studie OASIS-1 anhand des standardisierten Fragebogens BDI-II von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für die Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der Studie OASIS-1 anhand des standardisierten Fragebogen EQ-5D VAS von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS der alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für die Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: MENQOL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie OASIS-1 wurde der Endpunkt anhand des standardisierten Fragebogens MENQOL von den Patientinnen selbst erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
In der Studie waren die Patientinnen und die behandelnden Personen jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für die Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verträglichkeit & Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patienten, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Verträglichkeit und Sicherheit stellt in der Studie einen etablierten klinischen Sicherheitsendpunkt dar, dessen Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung standardisiert gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) erfolgt.
Die Patientinnen und die behandelnden Personen in der Studie waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem SAF, welches alle eingeschlossenen Patientinnen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OASIS-2

Studie: OASIS-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report PH-42780 BAY3427080/21652 Version 1.0	CSR
Clinical Study Protocol Global Amendment 2 BAY 3427080/21652 Version 4.0	Protokoll
Statistical Analysis Plan BAY 3427080/21652 Version 3.0	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Patientinnen in OASIS-2 wurden jeweils zentral über ein Interactive Voice/Web Response System (IxRS) im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Rest der Welt). Sowohl Patientinnen als auch die behandelnden Personen waren über den gesamten Zeitraum der Studien verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial dieser Studie als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: VMS-Häufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OASIS-2 wurden die Anzahl der VMS mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Es ist so nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der VMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet

Endpunkt: VMS-Schweregrad

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OASIS-2 wurden der Schweregrad der VMS mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der VMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OASIS-2 wurden die Schlafstörungen mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der Schlafstörungen ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der Schlafstörungen falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor.

Endpunkt: PROMIS SD-SF-8b

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schlafstörungen wurde in der Studie OASIS-2 unter anderem anhand des validierten Fragebogens PROMIS SD-SF-8b von den Patientinnen selbst erfasst. Die Patientinnen waren jeweils während der randomisierten Behandlungsphase in Bezug auf die Zuteilung verblindet.
Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: ISI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ISI wurde in der Studie OASIS-2 unter anderem anhand des validierten Fragebogens ISI von den Patientinnen selbst erhoben.
Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: BDI-II

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Depressive Symptome wurde in der Studie OASIS-2 anhand des standardisierten Fragebogens BDI-II von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für die Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der Studie OASIS-2 anhand des standardisierten Fragebogen EQ-5D VAS von den Patientinnen selbst erhoben. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS der alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für die Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: MENQOL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie OASIS-2 wurde der Endpunkt anhand des standardisierten Fragebogens MENQOL von den Patientinnen selbst erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
In der Studie waren die Patientinnen und die behandelnden Personen jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für die Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verträglichkeit & Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Verträglichkeit und Sicherheit stellt in der Studie einen etablierten klinischen Sicherheitsendpunkt dar, dessen Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung standardisiert gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) erfolgt.
Die Patientinnen und die behandelnden Personen in der Studie waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem SAF, welches alle eingeschlossenen Patientinnen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OASIS-3

Studie: OASIS-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report PH-42784 BAY 3427080/21810 Version 1.0	CSR
Clinical Study Protocol Global Amendment 2 BAY 3427080/21810 Version 4.0	Protokoll
Statistical Analysis Plan BAY 3427080/21810 Version 4.0	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Patientinnen in OASIS-3 wurden jeweils zentral über ein Interactive Voice/Web Response System (IxRS) im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Rest der Welt). Sowohl Patientinnen als auch die behandelnden Personen waren über den gesamten Zeitraum der Studien verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial dieser Studie als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: VMS-Häufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OASIS-3 wurden die Anzahl der VMS mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Es ist so nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der VMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: VMS-Schweregrad

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OASIS-3 wurden der Schweregrad der VMS mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der VMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OASIS-3 wurden die Schlafstörungen mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der Schlafstörungen ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der Schlafstörungen falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor.

Endpunkt: PROMIS SD-SF-8b

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schlafstörungen wurde in der Studie OASIS-3 unter anderem anhand des validierten Fragebogens PROMIS SD-SF-8b von den Patientinnen selbst erfasst. Die Patientinnen waren jeweils während der randomisierten Behandlungsphase in Bezug auf die Zuteilung verblindet.
Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: MENQOL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie OASIS-3 wurde der Endpunkt anhand des standardisierten Fragebogens MENQOL von den Patientinnen selbst erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
In der Studie waren die Patientinnen und die behandelnden Personen jeweils während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für die Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verträglichkeit & Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Verträglichkeit und Sicherheit stellt in der Studie einen etablierten klinischen Sicherheitsendpunkt dar, dessen Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung standardisiert gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) erfolgt.
Die Patientinnen und die behandelnden Personen in der Studie waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem SAF, welches alle eingeschlossenen Patientinnen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NIRVANA

Studie: NIRVANA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report B003591 BAY 3427080/22423	CSR
Clinical Study Protocol Amendment 1 BAY 3427080/22423 Version 2.0	Protokoll
Statistical Analysis Plan BAY 3427080/22423 Version 2.0	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In die Studie NIRVANA wurden ebenfalls Patientinnen zentral über eine Interactive response technology (IRT) im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der durchschnittlichen wöchentlichen Häufigkeit moderater bis schwerer Hitzewallungen (einschließlich nächtlicher Hitzewallungen) in den 14 Tagen vor Screening (<35 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche vs. ≥35–<50 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche vs. ≥50 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche). In der Studie NIRVANA wurden 16 Patientinnen eingeschlossen, die zuvor bereits an einer der OASIS-Studien teilgenommen hatten. Diese Patientinnen wurden erneut rekrutiert und in der Studie NIRVANA neu randomisiert. Um potenzielle Verzerrungen bei den Ergebnissen in den folgenden IPD-Meta-Analysen zu vermeiden, wurden doppelt-randomisierte Patientinnen in der Studie NIRVANA bei der Durchführung von der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, da ihre erneute Teilnahme die Annahme unabhängiger Beobachtungen verletzt, die für statistische Auswertungen, insbesondere bei gepoolten Analysen oder Meta-Analysen, grundlegend ist. Die Einzelergebnisse der Studie NIRVANA mit der gesamten Studienpopulation werden dennoch dargestellt. Daher wird insgesamt auch für die Studie NIRVANA das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: VMS-Häufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NIRVANA wurden die Anzahl der VMS mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Es ist so nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der VMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: VMS-Schweregrad

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NIRVANA wurden der Schweregrad der VMS mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der VMS ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der VMS falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schlafstörungen gemessen anhand des HFDD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NIRVANA wurden die Schlafstörungen mittels des HFDD, eines etablierten elektronischen Tagebuchs von den Patientinnen selbst zweimal täglich erfasst. Für die Patientinnen lag sowohl für die Eintragungen als auch für das Ausmaß der Schlafstörungen ein klar definierter Leitfaden vor. Zusätzlich stand eine Erinnerungsfunktion zur Unterstützung der regelmäßigen Dokumentation zur Verfügung. Demnach ist nicht zu erwarten, dass die Patientinnen das Ausmaß der Schlafstörungen falsch einstufen oder systematisch falsch eintragen. Eine Verzerrung des Endpunkts ist dadurch nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden.

Endpunkt: PROMIS SD-SF-8b

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patienten, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schlafstörungen wurde in der Studie NIRVANA unter anderem anhand des validierten Fragebogens PROMIS SD-SF-8b von den Patientinnen selbst erfasst. Die Patientinnen waren jeweils während der randomisierten Behandlungsphase in Bezug auf die Zuteilung verblindet.

Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: ISI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ISI wurde in der Studie NIRVANA unter anderem anhand des validierten Fragebogens ISI von den Patientinnen selbst erhoben.
Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren in der Studie während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Patientinnen, die sowohl an der NIRVANA-Studie als auch an den OASIS-Studien teilgenommen haben, wurden innerhalb der Meta-Analyse nicht doppelt berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verträglichkeit & Sicherheit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Elinzanetant und Placebo waren identisch im Aussehen, in der Verpackung und in der Verabreichung, wodurch eine Verblindung gewährleistet wurde. Patientinnen, die die Kriterien erfüllten, wurden zentral mittels eines IxRS auf Elinzanetant oder Placebo randomisiert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

	Der Endpunkt Verträglichkeit und Sicherheit stellt in der Studie einen etablierten klinischen Sicherheitsendpunkt dar, dessen Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung standardisiert gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) erfolgt. Die Patientinnen und die behandelnden Personen in der Studie waren während der Behandlungsphase nach der Randomisierung in Bezug auf die Zuteilung verblindet. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem SAF, welches alle eingeschlossenen Patientinnen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie hinsichtlich des Endpunkts als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
· Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
· Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
· Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
· Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
· Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patientinnen in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patientinnen sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patientinnen nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Angaben

Siehe separates Dokument.