

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elinzanetant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen, die mit der Menopause assoziiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elinzanetant

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen assoziiert mit der Menopause, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben ^b	individualisierte Therapie ^{c, d} unter Auswahl von ▪ Estrogenen und ▪ Estrogen / Gestagen-Kombinationen
2	Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen assoziiert mit der Menopause, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben ^b	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen in der Postmenopause befinden.
c. Für die Therapieentscheidung ist zu berücksichtigen, ob die Patientinnen noch einen Uterus haben. Eine alleinige Therapie mit Estrogenen ist nur bei hysterektomierten Frauen indiziert. Für Frauen mit Uterus ist eine Kombinationstherapie mit Estrogen und Gestagen angezeigt.
d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU benennt zunächst beide Fragestellungen des G-BA. Fragestellung 1 wird vom pU jedoch nicht vollständig bearbeitet. Für Fragestellung 2 folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie gemäß Tabelle 2 durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Fragestellung 1: Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt und die sich für eine Hormonersatztherapie entschieden haben

Ergebnisse

Ergebnisse zu seiner Informationsbeschaffung legt der pU für Fragestellung 1 nicht vor. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen assoziiert mit der Menopause, für die eine Hormonersatztherapie in Frage kommt und die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Hormonersatztherapie entschieden haben, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elinzanetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt oder die sich gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde die RCT OASIS-3 als potenziell relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert neben der Studie OASIS-3 außerdem die RCTs SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2 und NIRVANA. Für die Nutzenbewertung zieht der pU Metaanalysen dieser 5 Studien bis Woche 12, sowie Ergebnisse der Studie OASIS-3 bis Woche 52 heran.

Die Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2 und NIRVANA, sowie die vom pU vorgelegten Daten aus der Studie OASIS-3, sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für die von Fragestellung 2 umfasste Patientenpopulation zu treffen. Dies wird im Folgenden begründet. Dabei sind die Studien SWITCH-1, OASIS-1, OASIS-2 und NIRVANA bereits aufgrund ihrer zu kurzen Studiendauer nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studien OASIS-1 und OASIS-2

Bei den zulassungsbegründenden Studien OASIS-1 und OASIS-2 handelt es sich jeweils um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Elinzanetant mit Placebo. Eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten vasomotorischen Symptomen. Gemäß Einschlusskriterien mussten bei den Patientinnen in den letzten 7 Tagen vor Studienbeginn ≥ 50 moderate oder schwere Hitzewallungen aufgetreten sein. Patientinnen konnten unabhängig davon, ob eine Hormonersatztherapie für sie geeignet war, in die Studien eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden in die Studie OASIS-1 396 Patientinnen und in die Studie OASIS-2 400 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Elinzanetant oder Placebo zugeteilt. Die Behandlungsphase beider Studien war unterteilt in eine 12-wöchige placebokontrollierte Phase und eine anschließende 14-wöchige nicht kontrollierte Behandlungsphase, in welcher die Patientinnen des Kontrollarms zu einer Behandlung mit Elinzanetant wechselten. Die Behandlung mit Elinzanetant erfolgte in beiden Studien weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen eine Placebo-Behandlung, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

Primärer Endpunkt der Studien war die mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen von Therapiebeginn bis Woche 4 und Woche 12. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie OASIS-3

Bei der Studie OASIS-3 handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Elinzanetant mit Placebo, in welche postmenopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten vasomotorischen Symptomen eingeschlossen wurden. Im Unterschied zu den Studien OASIS-1 und OASIS-2 war für die Teilnahme an der Studie OASIS-3 keine Mindestanzahl an moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen vor Studienbeginn vorgegeben.

Insgesamt wurden in die Studie OASIS-3 628 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Elinzanetant oder Placebo zugeteilt. In der Studie OASIS-3 war eine Behandlung mit Elinzanetant bzw. Placebo für 52 Wochen geplant. Die Behandlung mit Elinzanetant erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen eine Placebo-Behandlung, welche im

vorliegenden Anwendungsgebiet als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der Häufigkeit von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen von Therapiebeginn bis Woche 12. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie SWITCH-1

Bei der Studie SWITCH-1 handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Elinzanetant mit Placebo. Eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit moderaten bis schweren Menopause-assoziierten vasomotorischen Symptomen. Gemäß Einschlusskriterien mussten bei den Patientinnen vor Studienbeginn durchschnittlich ≥ 7 moderate oder schwere Hitzewallungen pro Tag aufgetreten sein. Patientinnen konnten unabhängig davon, ob eine Hormonersatztherapie für sie geeignet war, in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden in die Studie SWITCH-1 199 Patientinnen im Verhältnis 1:1:1:1:1 zufällig einer der 5 Behandlungsgruppen (Elinzanetant 40 mg / 80 mg / 120 mg / 160 mg oder Placebo) zugeteilt. In der Studie SWITCH-1 war eine Behandlung mit Elinzanetant bzw. Placebo für 12 Wochen geplant. Die Behandlung mit Elinzanetant erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Von den in der Studie eingesetzten Elinzanetant-Dosierungen ist die 120 mg-Dosierung fachinformationskonform. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen eine Placebo-Behandlung, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

Primäre Endpunkte der Studie waren die mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen von Therapiebeginn bis Woche 4 und Woche 12. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie NIRVANA

Bei der Studie NIRVANA handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Elinzanetant mit Placebo. Eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren mit Menopause-assoziierten moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen und Schlafstörungen. Es wurden ausschließlich Patientinnen mit einer Hysterektomie eingeschlossen. Vor Studienbeginn mussten bei den Patientinnen durchschnittlich ≥ 20 moderate oder schwere Hitzewallungen pro Woche aufgetreten sein. Patientinnen konnten unabhängig davon, ob eine Hormonersatztherapie für sie geeignet war, in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden in die Studie NIRVANA 110 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Elinzanetant oder Placebo zugeteilt. In der Studie NIRVANA war eine Behandlung mit Elinzanetant bzw. Placebo für 12 Wochen geplant. Die Behandlung mit Elinzanetant erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen eine Placebo-Behandlung, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung des Wakefulness-after-sleep-onset(WASO)-Werts zu Woche 4, gemessen mittels Polysomnografie. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Elinzanetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen assoziiert mit der Menopause, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben, nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Unsicherheiten hinsichtlich der Population zu Fragestellung 2

Der pU stellt für die von ihm herangezogenen Studien Ergebnisse zur jeweiligen Gesamtpopulation dar. Anhand der vorliegenden Daten ist jedoch anzunehmen, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen in den Auswertungen enthalten ist, der nicht der Population von Fragestellung 2 entspricht.

Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst Patientinnen, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben. In den vom pU herangezogenen Studien waren keine Ein- und Ausschlusskriterien definiert, die die Studienpopulationen auf diese Patientengruppe eingrenzen. Es konnten somit nicht nur von Fragestellung 2 umfasste Patientinnen eingeschlossen werden, sondern auch Patientinnen, die der Fragestellung 1 zuzuordnen sind.

Der pU beschreibt, dass sich die jeweiligen Studienpopulationen auf die von Fragestellung 2 umfassten Patientinnen konzentrieren, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt und gibt an, dass der Anteil dieser Patientinnen in den OASIS-Studien jeweils mehr als 80 % beträgt. Die vom pU verwendete Operationalisierung bestehend aus 6 Kriterien zur Bestimmung dieses Anteils ist für eine eindeutige Zuordnung von Patientinnen zu Fragestellung 2 nicht geeignet, da für die Zuordnung lediglich die Kriterien 1 (Vorliegen einer

Kontraindikation) und 5 (fehlende Eignung einer Hormonersatztherapie nach ärztlicher Einschätzung) als adäquat angesehen werden können. Im Dossier liegen keine Angaben zur Verteilung der Patientinnen auf die einzelnen Kriterien vor, sodass nicht hinreichend sichergestellt werden kann, dass mindestens 80 % der Gesamtpopulationen der OASIS-Studien Fragestellung 2 zuzuordnen sind. Gleiches gilt für die Studien SWITCH-1 und NIRVANA, für die keine Angaben zum Nichtinfragekommen einer Hormonersatztherapie vorliegen. Die vorgelegten Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studien sind somit nicht dazu geeignet, Fragestellung 2 der Nutzenbewertung zu beantworten.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Elinzanetant ist auf moderate bis schwere vasomotorische Symptome beschränkt. Für den Einschluss in die vom pU vorgelegten Studien mussten Patientinnen aufgrund von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen eine Behandlung wünschen. In den Studien OASIS-1, OASIS-2, SWITCH-1 und NIRVANA ist außerdem jeweils eine notwendige Mindestanzahl an moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen vor Studienbeginn definiert. Eine solche Mindestanzahl war für einen Einschluss in die Studie OASIS-3 jedoch nicht erforderlich.

In der Fachinformation von Elinzanetant sowie der S3-Leitlinie zur Peri- und Postmenopause ist nicht definiert, wie häufig moderate bis schwere vasomotorische Symptome vorkommen müssen, um Patientinnen dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuordnen zu können. Die European Medicines Agency (EMA) sieht jedoch eine Behandlungsindikation ab einer Mindestanzahl von 5 moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen pro Tag und empfiehlt ein entsprechendes Einschlusskriterium für die Durchführung von Studien. Das Einschlusskriterium ≥ 50 moderate oder schwere Hitzewallungen in den letzten 7 Tagen vor Studienbeginn der zulassungsbegründenden Studien OASIS-1 und OASIS-2 berücksichtigt diese Vorgabe.

Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass die Häufigkeit der moderaten bis schweren vasomotorischen Symptome zu Studienbeginn in der Studie OASIS-3 im Vergleich zu den zulassungsbegründenden Studien deutlich geringer war. Im Median hatten Patientinnen zu Beginn der Studie OASIS-3 etwa 5 moderate bis schwere vasomotorische Symptome pro Tag, während in den zulassungsbegründenden Studien OASIS-1 und OASIS-2 der Wert im Median bei etwa 11 bis 12 lag. Auch dieser Aspekt trägt somit zu der Unsicherheit hinsichtlich des Anteils an Patientinnen der Studie OASIS-3, die Fragestellung 2 zuzuordnen sind, bei. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie OASIS-3 können daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

OASIS-1, OASIS-2, SWITCH-1, NIRVANA: Studiendauer zu kurz

In den Studien OASIS-1, OASIS-2, SWITCH-1 und NIRVANA betrug die placebokontrollierte Behandlungsphase jeweils 12 Wochen. Diese Studien sind somit – ungeachtet der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Population – für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Fazit

Während die Studien OASIS-1, OASIS-2, SWITCH-1 und NIRVANA insbesondere aufgrund der kurzen Studiendauer nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind, ist davon auszugehen, dass die Studie OASIS-3 eine für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation enthält, die der vorliegenden Fragestellung 2 entspricht. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Nichteignung für eine Hormonersatztherapie sowie der Häufigkeit des Auftretens moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome ist jedoch unklar, welchen Anteil der vom pU herangezogenen Gesamtpopulation diese Patientinnen ausmachen. Die vorgelegten Ergebnisse sind somit nicht dazu geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elinzanetant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen assoziiert mit der Menopause, für die eine Hormonersatztherapie nicht in Frage kommt oder die sich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elinzanetant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Elinzanetant.

Tabelle 3: Elinzanetant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.