

Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L.

Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials.

JAMA. 2024 Aug 22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.

HINTERGRUND

Im Dezember 2023 wurde der nicht-hormonell wirksame Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonist Elinzanetant (45 mg/Tag) von der EMA zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden (VMS) in den Wechseljahren zugelassen. Im August wurden die Ergebnisse der Zulassungsstudien OASIS 1+2 für Elinzanetant veröffentlicht. Elinzanetant ist ein selektiver Neurokinin-1,3-Rezeptor-Antagonist, der ebenfalls zur Behandlung von VMS in den Wechseljahren untersucht wurde. Das Präparat wurde bereits zur Zulassung bei der FDA eingereicht.

ZUSAMMENFASSUNG

OASIS 1+2 sind zwei randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studien (RCT), in die 400 postmenopausale Frauen im Alter von 40-65 Jahren mit mittelschweren bis schweren VMS eingeschlossen wurden. Die Frauen im aktiven Behandlungsarm erhielten Elinzanetant oral in einer Dosierung von 120 mg/Tag über einen Zeitraum von 26 Wochen. Die Frauen im Placeboarm erhielten zunächst 12 Wochen lang Placebo und anschließend 14 Wochen lang orales Elinzanetant 120 mg/Tag.

Zu den primären Endpunkten gehörten die mittlere Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrades von mittelschweren bis schweren VMS vom Ausgangswert bis Woche 4 und 12, zu den sekundären Endpunkten die Schlafqualität (Fragebogen: PROMIS SD SF 8b) und die menopausenbezogene Lebensqualität (Fragebogen: MENQOL). In der Elinzanetant- und der Placebogruppe hatten die Teilnehmerinnen zu Beginn der Studie durchschnittlich 13-16 VMS/Tag. Nach 4 Wochen war die Anzahl der VMS unter Elinzanetant signifikant um 55,9% (OASIS 1) bis 57,9% (OASIS 2) gesunken, nach 12 Wochen um 65,2% (OASIS 1) bis 67,0% (OASIS 2). In der Placebogruppe verringerte sich die Anzahl der VMS um 31,4% / 35,7% (Woche 4; OASIS 1+2) bzw. 42,2% / 45,9% (Woche 12; OASIS 1+2). Elinzanetant verbesserte auch den Schweregrad der VMS, die Schlafstörungen und die Menopausen bezogene Lebensqualität. Kopfschmerzen (7-9%) und Müdigkeit (5,5-7%) traten im aktiven Behandlungsarm häufiger auf als im Placeboarm (2,6% bzw. 1,5%). Genaue Angaben zu Leberwerten werden nicht gemacht, nur dass es keine Hinweise auf eine Leberzellschädigung gab.

KOMMENTAR

Mit Elinzanetant könnte ab 2025/2026 eine weitere nicht-hormonelle Therapieoption für menopausale VMS zur Verfügung stehen. Auf den ersten Blick scheinen Fezolinetant und Elinzanetant die Häufigkeit von VMS gleich gut zu reduzieren, für einen abschließenden

Vergleich wäre jedoch eine Head-to-Head RCT erforderlich. Durch die zusätzliche Blockade des NK1-Rezeptors erhofft man sich eine weitere Verbesserung des Schlafes. Auch hierfür wäre eine weitere RCT mit Frauen mit menopausalen Schlafstörungen erforderlich, da in OASIS 1+2 primär Frauen mit menopausalen Hitzewallungen eingeschlossen wurden. Die Wirksamkeitsstudien zu Elinzanetant waren kürzer (26 Wochen) als die zu Fezolinetant (52 Wochen) (1,2). Daher müssen die Ergebnisse der Sicherheitsstudie OASIS 3 abgewartet werden, um detailliertere Informationen z.B. zu Leberwerten zu erhalten.

REFERENZEN

- (1) Santoro N, Nappi RE, Neal-Perry G, English M, King DD, Yamaguchi Y, Ottery FD. Fezolinetant treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms due to menopause: effect of intrinsic and extrinsic factors in two phase 3 studies (SKYLIGHT 1 and 2). *Menopause.* 2024 Apr 1;31(4):247-257. doi: 10.1097/GME.0000000000002340. PMID: 38517210.
- (2) Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, Wolfman W, English M, Franklin C, Lee M, Santoro N. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jul 14;108(8):1981-1997. doi: 10.1210/clinem/dgad058. PMID: 36734148; PMCID: PMC10348473.