

Gynäkol. Prax. 2024 · 34:76–78  
<https://doi.org/10.1007/s41974-024-00325-x>  
© Der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an  
Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2024



# Elinzanetant

## Originalpublikation

Pinkerton JV, Simon J, Panay N, Seitz C, Parke S, Caetano C, Mellinger U, Haseli Mashhadi N, Haberland C, Atanackovic G, Holz C, Mao G, Morrison M, Nisius S, Schaefer M, Zuurman L (2024) Design of OASIS 1 and 2: phase 3 clinical trials assessing the efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002350>

## Abstract<sup>1</sup>

**Objective:** Elinzanetant is a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist in development for the treatment of vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause. The pivotal, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies Overall Assessment of efficacy and Safety of elinzanetant in patients with vasomotor Symptoms (OASIS) 1 and 2 will assess the efficacy and safety of elinzanetant in women with VMS. **Methods:** The OASIS 1 and 2 pivotal studies are designed in accordance with regulatory guidance. Postmenopausal women with moderate/severe VMS are randomized to receive 120 mg elinzanetant or placebo once daily for 12 weeks, followed by a 14-week active treatment extension. Primary endpoints are the mean change in frequency and severity of moderate/severe VMS from baseline to weeks 4 and 12. Key secondary endpoints will assess the onset of action and effects on sleep disturbance and menopause-related quality of life. Primary and key secondary endpoints will be analyzed using a mixed model with repeated measures. Feedback from postmenopausal

women with VMS was used during protocol development.

**Results:** Women confirmed the relevance of endpoints that assess the impact of VMS, sleep disturbance, and mood changes, and the need for new nonhormone treatments. Educational materials around study design, conduct and expected assessments and procedures were developed based on questions and concerns raised by women.

**Conclusions:** The OASIS 1 and 2 pivotal phase 3 studies will enable assessment of the efficacy and safety of elinzanetant as a treatment for VMS, together with its effect on sleep disturbances, depressive symptoms, and menopause-related quality of life. Feedback from postmenopausal women with VMS was used to maximize patient centricity in the trials.

## Für die Praxis

In dieser doppelblind randomisierten Phase-III-Studie (OASIS) wird der Neurokinase-I- und -III-Antagonist Elinzanetant auf seine Effektivität und Sicherheit geprüft. Dieser wurde als nicht-hormonelles Medikament gegen vasomotorische Symptome in der Menopause entwickelt. Es werden randomisiert 120 mg Elinzanetant bzw. Placebo auf die Effektivität bei vasomotorischen Störungen bei menopausalen Patientinnen untersucht, sekundäre Endpunkte sind Schlafstörungen und die Lebensqualität allgemein.

Wie der Website der Firma Bayer zu entnehmen ist, scheinen die Ergebnisse vielversprechend (Meldung vom 19 März 2024: Positive topline results from Phase III long-term study OASIS 3 support submissions for marketing authorization for Bayer's elinzanetant).

Als Neurokinase-I- und -III-Antagonist scheint Elinzanetant neben den vasomo-

<sup>1</sup> Mit Genehmigung aus [1]. © 2024 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of The Menopause Society

torischen Beschwerden auch eine Wirkung bei Schlafstörungen sowie positive Einflüsse auf Stimmung und Psyche zu haben – als nicht-hormonelle Therapie für Patientinnen mit Kontraindikationen bzw. einer Abneigung der klassischen Hormonersatztherapie ein neuer Therapieansatz.

#### Originalpublikation

Cieri-Hutcherson NE, Marji EK, Hutcherson TC (2024) Systematic review of neurokinin-3 receptor antagonists for the management of vasomotor symptoms of menopause. *Menopause* 31(4):342–354. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002328>

#### Abstract<sup>2</sup>

**Importance:** Vasomotor symptoms (VMS) affect many postmenopausal persons and impact sleep and quality of life.

**Objective:** This systematic review examines the literature describing the safety and efficacy of neurokinin-3 receptor antagonists approved and in development for postmenopausal persons with VMS.

**Evidence review:** A search of MEDLINE, EMBASE, and International Pharmaceutical Abstracts was conducted using the search terms and permutations of neurokinin-3 receptor antagonist, elinzanetant, fezolinetant, and osanetant. Inclusion criteria of reporting on efficacy or safety of fezolinetant, elinzanetant, or osanetant; studies in participants identifying as female; full record in English; and primary literature were applied. Abstract-only records were excluded. Extracted data were synthesized to allow comparison of reported study characteristics, efficacy outcomes, and safety events. Eligible records were evaluated for risk of bias via the Cochrane Risk of Bias 2 tool for randomized studies and the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system was used. This study was neither funded nor registered.

**Findings:** The search returned 191 records; 186 were screened after deduplication. Inclusion criteria were met by six randomized controlled trials (RCT), four reported on fezolinetant, and two reported on elinzanetant. One record was a post hoc analysis

of a fezolinetant RCT. An additional study was identified outside the database search. Three fezolinetant RCT demonstrated a reduction in VMS frequency/severity, improvement in Menopause-Specific Quality of Life scores, and improvement in sleep quality at weeks 4 and 12 compared with placebo without serious adverse events. The two RCT on elinzanetant also showed improvements in VMS frequency and severity. All eight records evaluated safety through treatment-emergent adverse events; the most common adverse events were COVID-19, headache, somnolence, and gastrointestinal. Each record evaluated had a low risk of bias. There is a strong certainty of evidence as per the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system.

**Conclusions and relevance:** Because of the high-quality evidence supporting the efficacy of fezolinetant and elinzanetant, these agents may be an effective option with mild adverse events for women seeking nonhormone treatment of VMS.

#### Für die Praxis

In diese Studie wurden 186 Studien über Neurokinase-3-Antagonisten eingeschlossen: Es zeigte sich sowohl für Fezolinetant als auch für Elinzanetant eine hohe Evidenz: Beide stellen nach Sichtung der Literatur eine neue Möglichkeit der Behandlung vasomotorischer Störung in der Menopause dar.

#### Originalpublikation

Pawsey S, Mills EG, Ballantyne E, Donaldson K, Kerr M, Trower M, Dhillon WS (2021) Elinzanetant (NT-814), a Neurokinin 1,3 Receptor Antagonist, Reduces Estradiol and Progesterone in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab* 106(8):e3221–e3234. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab108>

#### Abstract<sup>3</sup>

**Context:** The ideal therapy for endometriosis (EM) and uterine fibroids (UFs) would suppress estrogenic drive to the endome-

trium and myometrium, while minimizing vasomotor symptoms and bone loss associated with current treatments. An integrated neurokinin-kisspeptin system involving substance P and neurokinin B acting at the neurokinin (NK) receptors 1 and 3, respectively, modulates reproductive hormone secretion and represents a therapeutic target.

**Objective:** This work aimed to assess the effects of the novel NK1,3 antagonist elinzanetant on reproductive hormone levels in healthy women.

**Methods:** A randomized, single-blinded, placebo-controlled study was conducted in 33 women who attended for 2 consecutive menstrual cycles. In each cycle blood samples were taken on days 3 or 4, 9 or 10, 15 or 16, and 21 or 22 to measure serum reproductive hormones. In cycle 2, women were randomly assigned to receive once-daily oral elinzanetant 40, 80, 120 mg, or placebo ( $N=8$  or 9 per group).

**Results:** Elinzanetant dose-dependently lowered serum luteinizing hormone, estradiol (120 mg median change across cycle:  $-141.4$  pmol/L,  $P=.038$ ), and luteal-phase progesterone (120 mg change from baseline on day 21 or 22:  $-19.400$  nmol/L,  $P=.046$ ). Elinzanetant 120 mg prolonged the cycle length by median of 7.0 days ( $P=.023$ ). Elinzanetant reduced the proportion of women with a luteal-phase serum progesterone concentration greater than 30 nmol/L (a concentration consistent with ovulation) in a dose-related manner in cycle 2 ( $P=.002$ ). Treatment did not produce vasomotor symptoms.

**Conclusion:** NK1,3 receptor antagonism with elinzanetant dose-dependently suppressed the reproductive axis in healthy women, with the 120-mg dose lowering estradiol to potentially ideal levels for UFs and EM. As such, elinzanetant may represent a novel therapy to manipulate reproductive hormone levels in women with hormone-driven disorders.

#### Für die Praxis

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von Elinzanetant auf die Östradiol- und Progesteronproduktion zu untersuchen, da im Falle einer Suppression bei gesunden Probandinnen ( $n=33$ ) Elinzanetant

<sup>2</sup> Mit Genehmigung aus [2]. © 2024 by The Menopause Society

<sup>3</sup> Aus [3]. © The Author(s) 2021. Published by Oxford University Press on behalf of the Endocrine Society



© [M] pinkeyes / stock.adobe

auch bei Endometriose oder Myomen eingesetzt werden könnte.

Es zeigte sich (bei 2 untersuchten Zyklen) eine deutliche Suppression sowohl von Östradiol als auch von Progesteron. Der Zyklus verlängerte sich um durchschnittlich 7 Tage.

Insgesamt folgern die Autoren, dass Elinzanetan mit einer Dosierung von 120 mg eine neue Therapie hormoneller Störungen darstellen könnte.

Korrespondenzadresse

**Ao. Univ.-Prof. Dr. Peter Frigo**

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätstherapie  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
 Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich  
[peter.frigo@meduniwien.ac.at](mailto:peter.frigo@meduniwien.ac.at)

Literatur

1. Pinkerton JV et al (2024) Design of OASIS 1 and 2: phase 3 clinical trials assessing the efficacy and safety of elinzanetan for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002350>
2. Cieri-Hutcherson NE et al (2024) Systematic review of neurokinin-3 receptor antagonists for the management of vasomotor symptoms of menopause. *Menopause* 31(4):342–354. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002328>
3. Pawsey S et al (2021) Elinzanetan (NT-814), a Neurokinin 1,3 receptor antagonist, reduces estradiol and Progesterone in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 106(8):e3221–e3234. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab108>

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

**Die Membran, die den Embryo in der frühesten Entwicklungsphase umschließt**

**Ein Studienteam der MedUni Wien hat anhand eines Modells aus Stammzellen früheste embryonale Entwicklungsphasen nachgestellt und so die Membran charakterisiert, die den Embryo umschließt. Diese ist verantwortlich für die Spezifizierung und Organisation der Zellen des Embryos und erlaubt es ihm, kontrolliert zu wachsen. Die Erkenntnisse bilden die Basis für weitere Forschungen, mit dem Ziel, die Ursachen von Fehlentwicklungen besser zu verstehen.**

In etwa jeder zweite menschliche Embryo ist von einer Fehlentwicklung betroffen, die z.B. dazu führt, dass sich der Embryo nicht in die Gebärmutter einnisten kann oder es zu einer Fehlgeburt kommt. Neben mütterlichen Faktoren oder genetischen Veränderungen des Embryos (letztere können im Falle einer künstlichen Befruchtung über Präimplantationsdiagnostik untersucht werden) lässt sich auch vermuten, dass Fehlentwicklungen der zellulären Ordnung und der Morphologie des Embryos dabei eine Rolle spielen können. Die Ursachen solcher Fehlentwicklungen konnten bisher nicht aufgeklärt werden, insbesondere weil das Forschen mit menschlichen Embryonen aus ethischen Gründen in vielen Ländern der Welt, wie auch in Österreich, gesetzlich verboten ist.

Markus Hengstschläger, Leiter des Instituts für Medizinische Genetik an der MedUni Wien, leitet eines der wenigen Labors weltweit, die in der Petrischale aus pluripotenten Stammzellen Modelle des menschlichen Embryos, sog. Embryoide, herstellen können. Anhand solcher, erst seit kurzem zur Verfügung stehender Embryoide, die sich nicht zu einem Kind entwickeln können, ist es den Forscher:innen nun möglich, die frühesten Entwicklungsphasen der Entstehung menschlichen Lebens nachzustellen und zu erforschen.

In einer im Top-Journal *Developmental Cell* veröffentlichten Studie konnten Margit Rosner und Markus Hengstschläger jetzt erstmals zeigen, dass der menschliche Modell-Embryo selbst eine Membran herstellt (Basalmembran, Basement membrane), die ihn umschließt, ohne die er nicht überlebt und die dafür verantwortlich ist, dass er aus-

sieht wie er aussieht. Diese Membran gibt dem Embryo Gestalt und Stabilität, ist für die Spezifizierung und Organisation der Zellen des Embryos verantwortlich und erlaubt es ihm, kontrolliert zu wachsen.

**Verantwortliches Gen für Entwicklung der Basalmembran identifiziert**

Zusätzlich haben die Autor:innen aus den tausenden Genen des Menschen Oct4 als eines identifiziert, das für die Entstehung und Entwicklung dieser Basalmembran maßgeblich verantwortlich ist, und diesem Transkriptionsfaktor so eine bislang unbeschriebene Funktion zuordnen können.

„Diese Studie beleuchtet molekulare Mechanismen, die für die Entstehung menschlichen Lebens von großer Bedeutung sind, und bildet die Basis für weitere Forschungen, mit dem Ziel, die Ursachen jener Fehlentwicklungen besser zu verstehen, die dazu führen, dass der menschliche Embryo keine Schwangerschaft auslösen kann oder es zu einer Fehlgeburt kommt.“ erläutert Markus Hengstschläger, „zusätzlich haben viele Erkrankungen des Menschen ihren Ursprung in der frühen Embryonalentwicklung. Wir wissen darüber aber noch so wenig, weil diese frühe Phase der Entwicklung menschlichen Lebens der Forschung bisher vollkommen unzugänglich war.“

**Publikation:** Rosner M, Hengstschläger M (2024) Oct4 controls basement membrane development during human embryogenesis; *Developmental Cell*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2024.03.007>

Quelle: Presseinformation MedUni Wien