

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linzagolix (Yselty[®])

Theramex Ireland Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.09.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 16 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 16 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 17 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2..... | 17 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 18 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und für die Indikation relevante Funktionen im weiblichen Sexualzyklus | 7 |
| Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 16 |
| Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 17 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Linzagolix | 9 |
| Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Langzeittherapieoptionen von Linzagolix | 10 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ABT | Add-back-Therapie |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| bspw. | beispielsweise |
| bzw. | beziehungsweise |
| d. h. | das heißt |
| E2 | Estradiol |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon (Follitropin) |
| GnRH | Gonadotropin-freisetzendes Hormon (<i>Gonadotropin-Releasing-Hormone</i>) |
| i. d. R. | in der Regel |
| LH | Luteinisierendes Hormon (Lutropin) |
| mg | Milligramm |
| ml | Milliliter |
| NETA | Norethisteronacetat |
| pg | Pikogramm |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| s. u. | siehe unten |
| SPRM | Selektiver Progesteronrezeptormodulator |
| UPA | Ulipristalacetat |
| Vd/F | Verteilungsvolumen (<i>volume of distribution</i>) |
| z. B. | zum Beispiel |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|------------|
| Wirkstoff: | Linzagolix |
| Handelsname: | Yselty® |
| ATC-Code: | H01CC04 |
| Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code. | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|------------|------------------|
| 18105892 | EU/1/21/1606/001 | 100 mg | 28 Filmtabletten |
| 18105917 | EU/1/21/1606/003 | 100 mg | 84 Filmtabletten |
| 18105900 | EU/1/21/1606/002 | 200 mg | 28 Filmtabletten |
| 18105923 | EU/1/21/1606/004 | 200 mg | 84 Filmtabletten |

Abkürzungen: mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Linzagolix ist ein oral einnehmbarer Rezeptor-Antagonist des Gonadotropin-freisetzenden Hormons (*Gonadotropin-Releasing-Hormone*, GnRH) und wird bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen eingesetzt (1).

Uterusmyome sind gutartige, hormonsensitive Tumore der glatten Muskulatur des Uterus, welche vornehmlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten (2). Sie gehen häufig mit behandlungsbedürftigen Symptomen wie chronischen, schweren menstruellen Blutungen, einschließlich plötzlich einsetzender Schwallblutungen, Anämie und starken chronischen Schmerzen einher (3-5). Dadurch ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich der Leistungsfähigkeit und Fähigkeit der Bewältigung von täglichen Aktivitäten der betroffenen Patientinnen deutlich beeinträchtigt (4-6). Als zentral für das Entstehen und das Wachstum von Myomen gilt die Zellstimulation durch die Hormone Östrogen und Progesteron, deren Freisetzung über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse maßgeblich mittels GnRH reguliert wird (7). Hier greift Linzagolix als GnRH-Antagonist direkt und kausal in die Ätiologie der Erkrankung ein: Durch kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren wird die Rezeptoraktivierung durch körpereigenes (endogenes) GnRH verhindert, der Östrogenspiegel dosisabhängig gesenkt und das Tumorwachstum revertiert. Zudem werden die Blutungen reduziert sowie Schmerzen gelindert und so die beeinträchtigte Lebensqualität der Patientinnen wiederhergestellt.

Physiologie und hormonelle Regulation des weiblichen Menstruationszyklus

Zum Verständnis des kausalen Wirkmechanismus von Linzagolix wird zunächst der entsprechende physiologische Hintergrund erläutert.

Der physiologische weibliche Sexual- bzw. Menstruationszyklus dauert i. d. R. 24 bis 38 Tage und ist durch periodische Veränderungen der Eierstöcke (Ovarien) sowie der Gebärmutter-schleimhaut (Endometrium) gekennzeichnet. Er wird maßgeblich durch GnRH und weitere Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse reguliert (Tabelle 2-3).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und für die Indikation relevante Funktionen im weiblichen Sexualzyklus

| Hormon | Freisetzungsort | Wirkungsort | Funktion im weiblichen Sexualzyklus |
|-------------|-------------------|------------------------|--|
| GnRH | Hypothalamus | Adenohypophyse | Regulation des Hormonhaushalts durch Stimulation der FSH und LH Ausschüttung |
| FSH | Adenohypophyse | Ovar | Stimulation der Follikelreifung und deren Östrogensekretion |
| LH | Adenohypophyse | Ovar | Induktion der Ovulation und Stimulation der Progesteronsekretion des Gelbkörpers |
| Östrogen | Ovar (Follikel) | Uterus | Proliferation des Endometriums und Erhöhung der Kontraktionsbereitschaft der glatten Muskulatur |
| Progesteron | Ovar (Gelbkörper) | Hypothalamus Uterus | Hemmung der GnRH Sekretion Induktion und Erhaltung der Sekretionsphase des Endometriums und Reduktion der Kontraktionsbereitschaft der glatten Muskulatur |

Abkürzungen: GnRH: *Gonadotropin-Releasing-Hormone*; FSH: Follikelstimulierendes Hormon (Follitropin); LH: Luteinisierendes Hormon (Lutropin).

Ein neuer Zyklus beginnt mit dem ersten Tag der Menstruationsblutung, welche in der Regel 4 bis 8 Tage anhält. Während dieser Phase wird die obere Schicht des Endometriums abgestoßen und mit der Blutung ausgestoßen. Parallel induziert das im Hypothalamus gebildete GnRH durch Bindung an die spezifischen GnRH-Rezeptoren in der Adenohypophyse die Sekretion des Follikelstimulierenden Hormons (Follitropin, FSH) und des Luteinisierenden Hormons (Lutropin, LH). FSH stimuliert an den Ovarien die Reifung mehrerer Follikel, welche wiederum insbesondere das Hormon Östrogen produzieren. Unter dem Einfluss von Östrogen wird die Schleimhaut der Gebärmutter wieder aufgebaut. Mit Voranschreiten der Follikelreifung und steigender Östrogenkonzentration wird die Ausschüttung von FSH gehemmt und die von LH gesteigert. Hierdurch wird zwischen Tag 12 bis 15 des Zyklus der Sprung eines reifen Follikels (Eisprung, Ovulation) ausgelöst.

Nach der Ovulation bildet sich unter Einfluss von LH aus den verbliebenen Zellen des gesprungenen Follikels ein Gelbkörper, welcher das Hormon Progesteron produziert. Progesteron hemmt die Ausschüttung von GnRH, sodass während der 14-tägigen Gelbkörperphase keine weiteren Follikel zur Sprungreife heranwachsen können. In der Gebärmutter bewirkt die Kombination aus Östrogen und Progesteron eine gesteigerte Durchblutung und Sekretion des aufgebauten Endometriums in Vorbereitung auf die Einnistung einer befruchteten Eizelle. Bleibt eine Schwangerschaft aus, bildet sich der Gelbkörper zurück und der Progesteronspiegel sinkt. In der Folge wird das aufgebaute Endometrium abgestoßen, die Hemmung der GnRH-Ausschüttung wird aufgehoben und ein neuer Zyklus beginnt.

Ist die ovarielle Reserve an Eizellen aufgebraucht, können keine neuen Follikel reifen. Die Sekretion von Östrogen und Progesteron nimmt ab und der Menstruationszyklus setzt aus: Die nun ausbleibende Menstruationsblutung (Amenorrhö) über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten markiert das Einsetzen der Menopause (8).

Pathophysiologie von Uterusmyomen

Uterusmyome sind gutartige, monoklonale Tumore der glatten Muskulatur des Uterus (Myometrium) (9, 10). Abhängig von ihrer Lage, Größe und Anzahl können Myome unter anderem starke Schmerzen auslösen (5, 10, 11). Die häufigsten Symptome sind schwere menstruelle Blutungen, die je nach Ausmaß auch zu lebensbedrohlicher Anämie führen können (5, 11). Sie können sich sowohl durch eine stärkere Ausprägung als auch durch eine deutliche Verlängerung der Blutungstage manifestieren und stellen eine belastende Situation für viele Patientinnen dar.

Als Ursache von abnormen menstruellen Blutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen gelten direkte mechanische und hämodynamische Einflüsse sowie zelluläre und molekulare Veränderungen (12, 13). Der erhöhte Blutfluss und das damit verbundene Anschwellen von venösen Gefäßen in der unmittelbaren Umgebung der Myome kann die Blutgerinnung behindern und somit Schwallblutungen begünstigen (13). Zudem bewirken Myome Veränderungen der Zusammensetzung und Menge an verfügbaren Gerinnungs- und Wachstumsfaktoren, welche die Funktion des Endometriums im gesamten Uterus beeinflussen (12).

Jedes Uterusmyom entwickelt sich aus einer einzelnen somatischen Stammzelle der glatten Muskulatur des Uterus (Myometrium) (9, 10). Als Auslöser der Transformation zur Myom-Vorläuferzelle gelten Treibermutationen (*driver mutations*) und der hormonelle Einfluss von Östrogen und Progesteron (10). Beide Hormone beeinflussen zudem die fortschreitende Tumorentwicklung auf verschiedenen Ebenen (10).

Die Interaktion von ovariellen Progesteron mit den Myomzellen führt zu Zellproliferation, Akkumulation extrazellulärer Matrix und zellulärer Hypertrophie und unterdrückt das Absterben der Tumorzellen (9). Östrogen beeinflusst die Myomentwicklung und -größe vornehmlich indirekt, indem es die Expression des Progesteronrezeptors in den reifen Myomzellen induziert (9, 10). Das Tumorgewebe ist dabei allerdings nicht ausschließlich auf das systemisch verfügbare Östrogen angewiesen, sondern bildet Östrogen auch lokal (9).

Da die Entstehung und das Fortbestehen von Myomen von der hormonellen Aktivität der Ovarien abhängen, treten die symptomatischen Tumore vornehmlich bei Frauen im gebärfähigen Alter und hier vor allem ab einem Alter von 35 Jahren stetig zunehmend auf (9, 10). Erst mit Einsetzen der Menopause und sinkendem Östrogenspiegel schrumpfen die meisten Myome und die Symptome lassen nach (9, 10).

Eine kausal wirkende medikamentöse Therapie, die zielgerichtet die wesentlichen hormonellen Treiber in der Pathophysiologie von Uterusmyomen adressiert, stellt daher für betroffene Frauen im gebärfähigen Alter eine besonders vielversprechende, effektive und langfristige Behandlungsmöglichkeit symptomatischer Uterusmyome dar.

Wirkmechanismus von Linzagolix

Linzagolix ist ein neuartiger und oral verfügbarer GnRH-Rezeptorantagonist, der bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen angewendet wird (1).

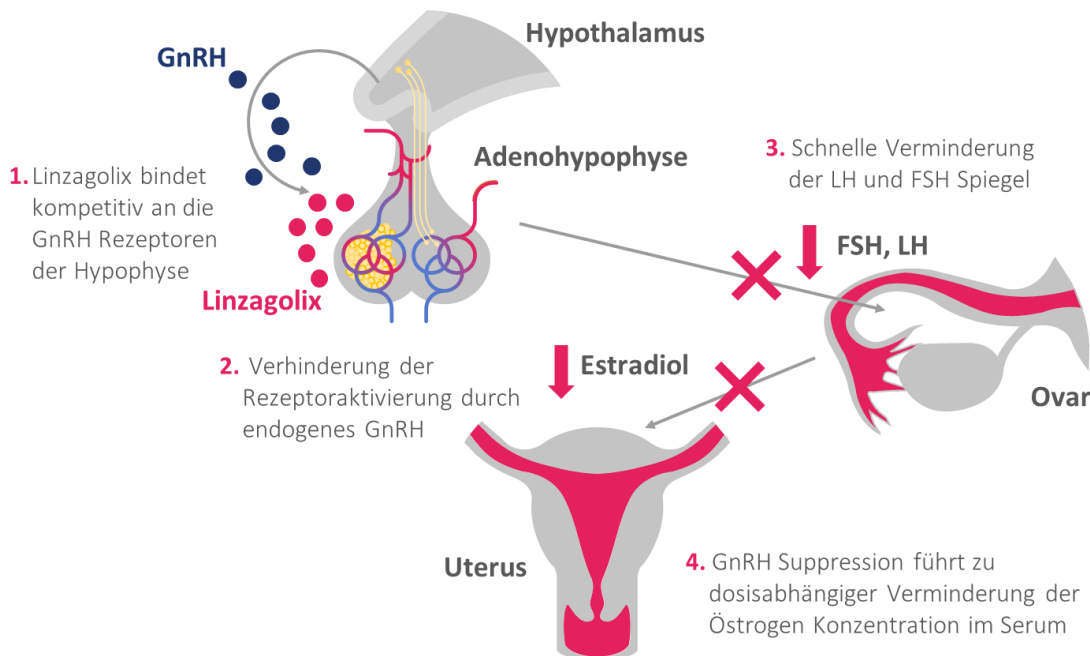


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Linzagolix (adaptiert nach Donnez et al. (14))

Linzagolix greift direkt in die Regulation der für die Myomentwicklung und -erhaltung relevanten Hormone, Östrogen und Progesteron, ein. Durch kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren in der Adenohypophyse, verhindert Linzagolix die Rezeptoraktivierung durch endogenes GnRH und vermindert so die Ausschüttung von FSH und LH mit in der Folge supprimierender Wirkung auf die Östrogen- und Progesteron-Konzentration (Abbildung 2-1). Zudem wird durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus auch die Sekretion von endogenem GnRH gesenkt und die GnRH-Rezeptoraktivierung hierdurch noch weiter minimiert.

Im Vergleich zu anderen GnRH-Rezeptorantagonisten hat Linzagolix dabei ein deutlich geringeres Verteilungsvolumen (V_d/F) von 11.067 l (100 mg-Dosierung) bzw. 11.178 l (200 mg-Dosierung), welches eine flexible und dosisabhängige Suppression der Produktion und Serumkonzentration von Östrogen und Progesteron ermöglicht – die Wirkungsstärke ist somit steuerbar („*high suppression dose*“ zur vollständigen Estradiol (E2)-Suppression bzw. „*low suppression dose*“ zur partiellen E2-Suppression) (15). Im Gegensatz hierzu konnte in einer Studie zur absoluten Bioverfügbarkeit des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix gezeigt werden, dass dieser mit einem Verteilungsvolumen von 19.000 l besonders stark in Gewebe eindringt, sodass eine graduelle Dosierung zum Zwecke einer geringeren Östrogen- und Progesteron-Suppression („*low suppression dose*“) nicht zweckmäßig umsetzbar ist (16).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Da das Zusammenspiel von Östrogen und Progesteron entscheidend für das Wachstum der Tumore ist, kann durch die GnRH-Rezeptor vermittelte Östrogen- und Progesteron-Suppression die Progression von Uterusmyomen nicht nur verhindert, sondern auch revertiert werden (9, 10, 17). Niedrige Östrogenkonzentrationen gehen etwa mit einer Atrophie der Uterusmyome einher (17) während gleichzeitig bei fehlender Progesteronstimulation das Absterben der Tumorzellen nicht länger unterdrückt wird (9): Die Größe der Tumore und das Uterusvolumen werden erfolgreich reduziert. In der Folge werden Symptome wie Druckgefühl und Schmerzen gelindert. Gleichzeitig wird der Aufbau des Endometriums verhindert und die Dauer und Stärke der menstruellen Blutungen bis hin zur Amenorrhö verringert. So werden die Risiken für Fatigue und weitere potenziell schwere Gesundheitsfolgen im Zusammenhang mit einer blutungsbedingten Anämie gesenkt. Insgesamt können demnach mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen, einschließlich schwerer Blutungen, deutlich verbessert und so die beeinträchtigte Lebensqualität der Patientinnen wiederhergestellt werden.

Die Reduktion des Östrogenspiegels ist ein entscheidender Schritt in der medikamentösen Therapie von Uterusmyomen. Ein zu niedriger Östrogenspiegel von weniger als 20 pg/ml kann allerdings langfristig zu einem Verlust der Knochenmineraldichte und daher einem erhöhten Osteoporoserisiko führen (17, 18). Um allen Patientinnen dennoch eine sichere und effektive Langzeitbehandlung von Uterusmyomen zu ermöglichen, wurde ein optimales therapeutisches Fenster der Serum-Östrogenkonzentration von etwa 20 pg/ml bis 60 pg/ml abgeleitet (17, 19). Da Linzagolix als GnRH-Rezeptorantagonist mit hoher Bioverfügbarkeit den Östrogenspiegel schnell und dosisabhängig senkt, kann das optimale therapeutische Fenster erreicht werden, indem (i) eine geringe Dosis des Wirkstoffes eingenommen wird, die den endogenen Östrogenspiegel nur anteilig senkt, oder (ii) eine höhere Dosis des Wirkstoffes eingenommen und gleichzeitig bzw. für die langfristige Behandlung Östrogen substituiert wird (Abbildung 2-2).

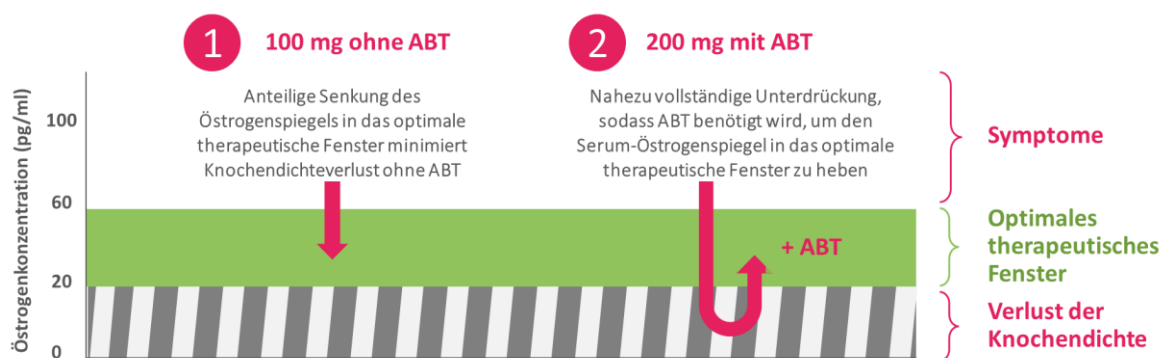


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Langzeittherapieoptionen von Linzagolix (eigene Darstellung)

Das Konzept der Östrogensubstitution ist aus den zur Behandlung von Östrogenmangelsymptomen (Wechseljahresbeschwerden) bei postmenopausalen Frauen zugelassenen Therapien (Hormonersatz-Therapien) und auch aus dem Einsatz zur Abschwächung der östrogenabhängigen Nebenwirkungen, wie dem Risiko einer abnehmenden Knochenmineraldichte, von GnRH-Rezeptoragonisten bekannt und wird daher im Kontext einer Anwendung im gebärfähigen Alter auch als „Add-back-Therapie“ (ABT) bezeichnet. Die ABT besteht dabei aus einem Östrogen in Kombination mit einem Gestagen, um potenziell negative Effekte wie Endometriumhyperplasie oder Karzinogenese durch eine unausgeglichene Östrogensubstitution zu verhindern (20). Auch der GnRH-Rezeptorantagonist Relugolix wird zur Vermeidung östrogenabhängiger Nebenwirkungen in Kombination mit E2 und Norethisteronacetat (NETA) verabreicht, welche aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer graduellen Dosierung von Relugolix zur dosisabhängigen Östrogen- und Progesteron-Suppression zwingend erforderlich ist (16).

Linzagolix ist der erste Vertreter der GnRH-Rezeptorantagonisten mit Zulassung einer dosisabhängigen Östrogen- und Progesteron-Suppression, sodass Linzagolix eine patientenindividuelle Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen entsprechend den medizinischen Bedürfnissen und Wünschen der Patientinnen erlaubt. In Abhängigkeit der Schwere und Ausprägung der Symptomatik von Uterusmyomen, klinischen Risikofaktoren und/oder Kontraindikationen sowie Präferenzen der Patientin, auch hinsichtlich eines bestehenden Kinderwunsches, kann Linzagolix passgenau und patientenindividuell als *low suppression dose* (100 mg Linzagolix einmal täglich zur partiellen E2-Suppression) oder *high suppression dose* (200 mg Linzagolix einmal täglich zur vollständigen E2-Suppression) dosiert werden. Zudem erlaubt die dosisabhängige Östrogen- und Progesteron-Suppression von Linzagolix erstmals einen sicheren und flexiblen Auslass der ABT bei Einsatz eines GnRH-Rezeptorantagonisten, und zwar sowohl in der *low suppression dose* (100 mg) als auch in der *high suppression dose* (200 mg) von Linzagolix. Bei initialem Einsatz der *high suppression dose* mit 200 mg Linzagolix ohne ABT wird ab einer Behandlungsdauer von über 6 Monaten die Zugabe einer ABT empfohlen, um z. B. eine klinisch relevante Reduktion der Knochenmineraldichte auszuschließen (1). Dabei kommt der Einsatz von Linzagolix in hoher Dosierung (200 mg) insbesondere in therapeutischen Situationen in Betracht, in denen aufgrund besonders starker und belastender Symptomatik eine besonders schnell einsetzende Symptomkontrolle gewünscht ist. Zudem lässt sich durch den zeitlich begrenzten alleinigen Einsatz (bis zu 6 Monate) der *high suppression dose* von Linzagolix (200 mg) eine besonders schnelle Reduktion der Myomgröße und des Uterusvolumens erreichen. Dies ist beispielsweise bei folgenden klinischen Befunden von besonderer Bedeutung:

- Druck und/oder Schmerzen im Beckenbereich
- Unterleibsvorwölbung/Blähungen
- Symptome beim Wasserlassen
- Darmbeschwerden
- Ureterobstruktion
- wenn Lage und/oder Größe des Myoms oder der Myome eine Infertilität oder Subfertilität bedingen, vor einer In-vitro-Fertilisation

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- präoperativ, um vor einem chirurgischen Eingriff bspw. eine bestehende Anämie zu beheben oder die Myomgröße zu reduzieren und so das operative Risiko zu minimieren
- zudem, zur Begegnung eines relativen Östrogenüberschusses, als Übergangstherapie in der späten Perimenopause

Für Patientinnen, die nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine begleitende ABT in Frage kommen bzw. sich gegen diese entscheiden, steht mit Linzagolix bei einer täglichen Dosis von 100 mg zudem erstmals eine langfristig einsetzbare kausale hormonfreie Therapie zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome zur Verfügung.

Wirkmechanismen weiterer aktuell verfügbarer Therapieoptionen

Neben dem einzigen, vor Einführung von Linzagolix verfügbaren GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix, welcher ausschließlich in fester Kombination mit der hormonellen ABT E2/NETA eingesetzt werden kann und der dadurch relevante Limitation für einen bedeutenden Anteil der Patientinnen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen aufweist (s. u.), stehen derzeit keine kausalen medikamentösen Therapien zur effektiven und langfristigen Behandlung von Uterusmyomen zur Verfügung. Die Behandlungsmöglichkeiten für Frauen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen sind daher gegenwärtig hauptsächlich auf invasive Eingriffe limitiert (21).

Invasive Behandlungsmethoden

Invasive Behandlungsmethoden zielen auf die Entfernung des betroffenen Gewebes ab. Die Zweckmäßigkeit und der Therapieerfolg dieser Methoden hängt dabei von vielen Faktoren ab: Ausprägung und Lokalisation der Myome, Kinderwunsch der Patientin, sowie der Präferenz und dem patientenindividuellen Risiko der jeweiligen Operation, etwa aufgrund des Gesundheitszustands oder in Bezug auf Vorerkrankungen. Zu den gängigen invasiven Therapien zählen die Myomektomie, Myomembolisation und Hysterektomie.

Die Myomektomie zählt zu den potenziell fertilitätserhaltenden Eingriffen zur Behandlung von Uterusmyomen. Bei der Myomektomie werden Myome je nach Lage der Tumore durch eine Gebärmutter Spiegelung (Hysteroskopie), eine Bauchspiegelung (Laparoskopie) oder einen offenen Bauchzugang (Laparotomie) chirurgisch entfernt (11).

Als weiterer organerhaltender Eingriff gilt die Embolisation der Gebärmutterarterie, die aufgrund möglicher Komplikationen wie vorzeitigem Funktionsverlust der Eierstöcke jedoch nur bei sicher abgeschlossener Familienplanung empfohlen wird (11, 22). Unter Röntgenkontrolle und örtlicher Betäubung wird beidseits die Gebärmutterhauptarterie (*Arteria uterina*) künstlich verschlossen und die Blutversorgung der Myome unterbrochen, was zum Schrumpfen der Tumore führen kann (11).

Nach einer organerhaltenden invasiven Behandlung kommt es allerdings häufig zu einem Wiederauftreten der Symptome, was eine weitere Behandlung erfordert (23, 24). Aus diesem Grund und in Ermangelung einer wirksamen medikamentösen Langzeittherapie unterziehen

sich viele Frauen mit Myomen schließlich einer laparoskopischen oder laparotomischen Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie). Durch die Organentnahme werden die Tumore entfernt und die Menstruationsblutung gestoppt, jedoch auch die Fertilität irreversibel beendet. Dennoch ist die Hysterektomie nach europäischen Erhebungen eine der häufigsten Operationen bei Uterusmyomen (25). In Deutschland ist die Rate im europäischen Vergleich dabei besonders hoch (4, 25). Insgesamt sind benigne Erkrankungen wie Uterusmyome mit über 90 % die häufigste Indikation für eine Hysterektomie (26).

Neben einem hohen Rückfallrisiko bei fertilitätserhaltenden Eingriffen gehen die invasiven Behandlungsmöglichkeiten mit Risiken für unterschiedliche unerwünschte Ereignisse wie Verletzungen der umliegenden Organe, intra- und postoperative Blutungen, Infektionen, Krämpfe, Schmerzen und Entzündungen sowie Langzeitfolgen wie Gebärmuttermuskelschwäche, Verklebungen und möglichem Fertilitätsverlust einher (11, 23, 24, 27).

Medikamentöse Behandlungsmethoden

Zur medikamentösen Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen sind neben Linzagolix weitere Medikamente in teilweise überlappenden Anwendungsgebieten zugelassen:

- Der selektive Progesteronrezeptormodulator (SPRM) Ulipristalacetat (UPA) ist derzeit zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind, zugelassen (28).
- Das Gestagen Chlormadinon ist zur Behandlung von unregelmäßigen Zyklen und Menstruationsbeschwerden, z. B. Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Hypermenorrhoe, Zwischenblutungen, prämenstruelle Schmierblutungen und Dysmenorrhoe, zugelassen, wobei Patientinnen mit Uterusmyomen bei Anwendung von Chlormadinon engmaschig überwacht werden sollten (29).
- Das Gestagen Levonorgestrel ist als Intrauterinpeessar zur Behandlung der Hypermenorrhoe zugelassen, wobei angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus, einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine Gegenanzeige darstellen (30).
- Relugolix/E2/NETA wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen (16).
- Die GnRH-Rezeptoragonisten Goserelin und Leuprorelin werden angewendet bei symptomatischem Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, als präoperative Maßnahme zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie (31, 32).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Durch deren Beschränkung auf den vorbereitend präoperativen Einsatz bei Uterusmyomen, sind GnRH-Rezeptoragonisten kein Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets, welches die Symptomkontrolle von Uterusmyomen umfasst.

Die bisher verfügbaren Therapieoptionen weisen relevante Limitationen auf, die einen nach wie vor hohen therapeutischen Bedarf nach wirksamen, sicheren und langfristig einsetzbaren medikamentösen Therapieoptionen bedingen und nachfolgend erläutert werden:

UPA bindet an die Progesteronrezeptoren der Myomzellen, wodurch die Zellproliferation gehemmt und die Apoptose induziert wird (33). Wie die tägliche Einnahme von SPRMs zudem die Ovulation unterdrückt und zu Amenorrhö führt, ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt (33). Aufgrund von Fällen schwerer Leberschädigungen ruhte die Zulassung von UPA zwischenzeitlich und ist seit dem 27.01.2021 auf Patientinnen, bei denen eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder chirurgische Eingriffe nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind, eingeschränkt und nur unter engmaschiger Überwachung der Leberwerte der Patientinnen zulässig (28).

Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel sind unter anderem zur Behandlung von starken Regelblutungen (Hypermenorrhö) zugelassen. Beide Wirkstoffe sind Progesteron-Analoga, die durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus die Follikelreifung und Östrogenproduktion hemmen (27). In der Folge wird der Menstruationszyklus unterbrochen. Die Tumorgröße wird jedoch nicht reduziert und damit assoziierte Symptome wie Schmerzen, Krämpfe oder Druckgefühl werden nicht gelindert (23, 27). Darüber hinaus wird in den Verschreibungsinformationen von Chlormadinon auf die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung bei Vorhandensein von Uterusmyomen hingewiesen, was darauf hindeutet, dass dieses Medikament keine ideale Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt (29). In der Fachinformation der Levonorgestrel-haltigen Hormonspirale werden Fehlbildungen der Gebärmutter, einschließlich Uterusmyomen, wenn sie die Gebärmutterhöhle verformen, als Kontraindikation genannt (30). Allgemein ist der Einsatz von Gestagenen zur Therapie mäßiger bis schwerer Symptome von Uterusmyomen nicht umfassend untersucht, jedoch zeigen kleinere Studien, dass Gestagene das Myomwachstum und dadurch die langfristige Symptomlast durch die Beeinflussung der Progesteronrezeptoren der Tumorzellen sogar verstärken und zu Durchbruchblutungen führen können (27). Aufgrund von sehr häufigen Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Symptomen oder Blutungsstörungen kommt es zudem zu hohen Therapieabbruchraten (34).

Die Fixkombination Relugolix/E2/NETA enthält einen GnRH-Rezeptorantagonisten, der ebenfalls bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen zugelassen ist (16). Relugolix ist ausschließlich als Kombinationspräparat mit ABT und nur in einer festen, hohen Dosierung (*full suppression dose*) verfügbar (16). Somit kann, im Gegensatz zur Behandlung mit Linzagolix, weder die Dosierung von Relugolix noch die ABT-Zugabe an die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen angepasst werden. Aufgrund der fixen Dosierung und Kombination mit der ABT sind keine Anpassungen an die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen und den Therapieverlauf bzw. -erfolg, etwa im Sinne einer hormonfreien, d. h. langfristigen Therapie ohne ABT, bzw. einer

kurzfristigen Hochdosis-Therapie zur schnellen Symptomkontrolle, möglich (16). Aufgrund der äußerst heterogenen Ausprägung sowohl des klinischen Bildes symptomatischer Myome als auch der hiermit verbundenen individuellen therapeutischen Bedürfnisse der Patientinnen, erscheint Relugolix demnach für einen großen Anteil der Patientinnen nicht zweckmäßig: Liegt zudem nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eine Entscheidung gegen eine ABT vor, z. B. aufgrund von Kontraindikationen oder auf Basis einer informierten Entscheidung der Patientin, die hormonhaltige ABT aufgrund von Warnhinweisen oder Vorsichtsmaßnahmen abzulehnen, kann Relugolix/E2/NETA nicht verabreicht werden, auch wenn der Einsatz eines GnRH-Rezeptorantagonisten grundsätzlich eine bevorzugte Wahl gewesen wäre (16, 35, 36).

Zusammenfassung des Nutzens durch den Wirkmechanismus von Linzagolix

Linzagolix ist ein neuartiger und oral verfügbarer GnRH-Rezeptorantagonist zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter. Durch kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren wird die Rezeptoraktivierung durch endogenes GnRH verhindert, der Östrogenspiegel unmittelbar dosisabhängig gesenkt und das Tumorwachstum revertiert. In der Folge werden die Blutungen reduziert sowie weitere Symptome wie Schmerzen, Erschöpfung und Druckgefühl gelindert und so die beeinträchtigte Lebensqualität der Patientinnen wiederhergestellt. Die flexible Dosierungsmöglichkeit von Linzagolix erlaubt eine patientenindividuelle Behandlung entsprechend den medizinischen Bedürfnissen und Wünschen der Patientinnen. Linzagolix ist somit das einzige Arzneimittel, das derzeit eine effektive, kausale, langfristige und patientenindividuelle Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter ermöglicht.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Yselty [®] wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen. | nein | 14. Juni 2022 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Yselty[®] entnommen (Stand: Februar 2023) (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|----------------------------------|
| Nicht zutreffend. | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die administrativen Angaben beruhen auf der Fachinformation von Yselty® (Stand: Februar 2023) sowie den Zulassungsunterlagen. Die Quellen zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Linzagolix wurden durch eine gezielte und orientierende Freihandsuche in öffentlich zugänglichen Literaturdatenbanken identifiziert. Alle Quellen sind in Abschnitt 2.4 referenziert.

Abschnitt 2.2

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Yselty® entnommen (Stand: Februar 2023) (1).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Theramex Ireland Limited. *Fachinformation Yselty®*. Stand Februar 2023. 2023.
2. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. *Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications*. *Reprod Sci*. 2017;24(9):1235-44.
3. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. *Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata*. *Obstet Gynecol*. 2003;101(3):431-7.
4. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. *Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women*. *BMC Womens Health*. 2012;12:6.
5. Foth D, Röhl F-W, Friedrich C, Tytkoski H, Rabe T, Römer T, et al. *Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany*. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016;295(2):415-26.
6. Spies JB, Myers ER, Worthington-Kirsch R, Mulgund J, Goodwin S, Mauro M. *The FIBROID Registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy*. *Obstet Gynecol*. 2005;106(6):1309-18.
7. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. *Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis*. *Hum Reprod Update*. 2004;10(3):207-20.
8. Nelson HD. *Menopause*. *Lancet*. 2008;371(9614):760-70.
9. Bulun SE. *Uterine fibroids*. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1344-55.
10. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. *Uterine fibroids*. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16043.
11. Donnez J, Dolmans MM. *Uterine fibroid management: from the present to the future*. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665-86.
12. Whitaker L, Critchley HO. *Abnormal uterine bleeding*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:54-65.
13. Stewart EA, Nowak RA. *Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era*. *Hum Reprod Update*. 1996;2(4):295-306.
14. Donnez J, Dolmans M-M. *Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review*. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(5):1085.
15. European Medicines Agency (EMA). *Yselty: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Linzagolix)*. Stand Mai 2023. Abgerufen am 09.07.2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yselty-epar-product-information_de.pdf.
16. European Medicines Agency (EMA). *Ryeqo: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Relugolix)*. Stand Februar 2024. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf.
17. Barbieri RL. *Hormone treatment of endometriosis: The estrogenthreshold hypothesis*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992;166(2):740-5.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Väänänen HK, Härkönen PL. *Estrogen and bone metabolism*. Maturitas. 1996;23 Suppl:S65-9.
19. Riggs MM, Bennetts M, van der Graaf PH, Martin SW. *Integrated pharmacometrics and systems pharmacology model-based analyses to guide GnRH receptor modulator development for management of endometriosis*. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2012;1(10):e11.
20. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G, Smith-Roth A, et al. *Effects of Estrogen or Estrogen/ Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial*. Jama. 1995;273(3):199-208.
21. Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. *Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need*. Seminars in reproductive medicine. 2017;35(6):473-80.
22. Czuczwar P, Stępnia A, Wrona W, Woźniak S, Milart P, Paszkowski T. *The influence of uterine artery embolisation on ovarian reserve, fertility, and pregnancy outcomes - a review of literature*. Prz Menopauzalny. 2016;15(4):205-9.
23. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N. *The management of uterine leiomyomas*. J Obstet Gynaecol Can. 2015;37(2):157-78.
24. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, et al. *Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;165(2):156-64.
25. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. *The burden of uterine fibroids in five European countries*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;152(1):96-102.
26. Prütz F, Knopf H, von der Lippe E, Scheidt-Nave C, Starker A, Fuchs J. *Prävalenz von Hysterektomien bei Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2013;56(5):716-22.
27. Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C, Bitzer J, Bouchard P, Egarter C, et al. *Ulipristalacetat bei symptomatischem Uterus myomatosus und bei myombedingter Hypermenorrhoe. Gemeinsame Stellungnahme der DGGEF und des BVF*. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology. 2012;9(2):106-26.
28. European Medicines Agency (EMA). *Esmya: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Ulipristalacetat)*. Stand Februar 2021. Abgerufen am 08.07.2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esmya-epar-product-information_de.pdf.
29. Jenapharm. *Fachinformation Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM®*. Stand April 2024. Abgerufen am 12.07.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014461>.
30. Jenapharm. *Fachinformation Mirena®*. Stand Juni 2024. Abgerufen am 09.07.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/001149>.
31. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Zoladex®-GYN*. Stand März 2024. Abgerufen am 06.06.2024. <https://www.fachinfo.de/pdf/005638>.
32. Takeda GmbH. *Fachinformation Enantone 3,75 Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel*. Stand Juli 2022. Abgerufen am 19.08.2021. <https://www.takeda-produkte.de/system/files/produkt-info/fachinformation-enantoner-monats-depot-375-mg-retardmikrokapseln-und-suspensionsmittel.pdf>.
33. Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans MM. *Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators*. Curr Opin Obstet Gynecol. 2015;27(6):422-31.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. *Epidemiology and management of uterine fibroids*. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(1):3-9.
35. AOK-Bundesverband. *Immer weniger junge Frauen verhüten mit der klassischen Pille*. 2022.
36. NovoNordisk. *Activelle - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Stand September 2023. Abgerufen am 10.06.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003552>.