

# Linzagolix (Uterusmyome)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-92

Version: 1.0

Stand: 11.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1899

DOI: 10.60584/A24-92

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Linzagolix (Uterusmyome) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

10.09.2024

## Interne Projektnummer

A24-92

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-92>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linzagolix (Uterusmyome); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-92>.

### **Schlagwörter**

Linzagolix, Leiomyom, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Linzagolix, Leiomyoma, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anja Reinartz
- Nadia Abu Rajab
- Claudia Kapp
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat
- Veronika Schneck
- Felix Schwarz
- Claudia Selbach

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Linzagolix wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linzagolix gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.09.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung



# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur .....	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.15

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Linzagolix .....	I.5
Tabelle 3: Linzagolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Linzagolix .....	I.8
Tabelle 5: Linzagolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## 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 Linzagolix gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.09.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im Vergleich zur zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Linzagolix

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einer symptomorientierten Behandlung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</li> <li>▫ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist)</li> <li>▫ Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)</li> </ul> </li> <li>▪ invasiven Behandlungsoptionen</li> </ul>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA weist darauf hin, dass es einen relevanten Anteil von Patientinnen gibt, die sich gegen eine medikamentöse oder chirurgische Intervention entscheiden. Vorliegend handelt es sich um eine pharmakologische Intervention, sodass diese Patientinnen nicht für die vorliegende Intervention in Fragen kommen. Vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters der Intervention wird unbenommen der Patientenentscheidung als zVT eine aktive Therapie bestimmt. c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Linzagolix 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 Linzagolix.

Tabelle 3: Linzagolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einer symptomorientierten Behandlung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</li> <li>▫ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist)</li> <li>▫ Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)</li> </ul> </li> <li>▪ invasiven Behandlungsoptionen</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA weist darauf hin, dass es einen relevanten Anteil von Patientinnen gibt, die sich gegen eine medikamentöse oder chirurgische Intervention entscheiden. Vorliegend handelt es sich um eine pharmakologische Intervention, sodass diese Patientinnen nicht für die vorliegende Intervention in Fragen kommen. Vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters der Intervention wird unbenommen der Patientenentscheidung als zVT eine aktive Therapie bestimmt.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im Vergleich zur zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Linzagolix

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einer symptomorientierten Behandlung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</li> <li>▫ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist)</li> <li>▫ Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)</li> </ul> </li> <li>▪ invasiven Behandlungsoptionen</li> </ul>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA weist darauf hin, dass es einen relevanten Anteil von Patientinnen gibt, die sich gegen eine medikamentöse oder chirurgische Intervention entscheiden. Vorliegend handelt es sich um eine pharmakologische Intervention, sodass diese Patientinnen nicht für die vorliegende Intervention in Fragen kommen. Vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters der Intervention wird unbenommen der Patientenentscheidung als zVT eine aktive Therapie bestimmt. c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Linzagolix (Stand zum 22.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Linzagolix (letzte Suche am 05.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Linzagolix (letzte Suche am 19.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Linzagolix (letzte Suche am 31.07.2024)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 31.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Linzagolix (letzte Suche am 20.09.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Der pU stellt die Zulassungsstudien PRIMROSE 1 [2,3] und PRIMROSE 2 [2,4], in denen Linzagolix jeweils mit Placebo verglichen wird, supportiv zur Beschreibung des medizinischen Nutzens dar. In beiden Studien war während der gesamten Studienphase der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Behandlungsoptionen (siehe Tabelle 4) verboten. Somit ist für Patientinnen unter Behandlung mit Placebo in den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien PRIMROSE 1 sowie PRIMROSE 2, in Übereinstimmung mit dem pU, als nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix beurteilt.

Da der pU keine geeignete Studie für den direkten Vergleich identifizierte, führte er eine Recherche zu Studien durch, die für indirekte Vergleiche von Linzagolix gegenüber der



zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Placebo infrage kommen können. Über seine Informationsbeschaffung identifizierte der pU mehrere Studien, die einzelne in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannte Wirkstoffe mit Placebo vergleichen. Diese Studien sieht der pU als nicht geeignet für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit den Studien PRIMROSE 1 und / oder PRIMROSE 2 in der vorliegenden Fragestellung an und legt daher keinen indirekten Vergleich vor. Somit liegen für die vorliegende Bewertung weder Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien noch aus indirekten Vergleichen vor.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Linzagolix zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Dossier des pU keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Linzagolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einer symptomorientierten Behandlung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</li> <li>▫ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist)</li> <li>▫ Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)</li> </ul> </li> <li>▪ invasiven Behandlungsoptionen</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA weist darauf hin, dass es einen relevanten Anteil von Patientinnen gibt, die sich gegen eine medikamentöse oder chirurgische Intervention entscheiden. Vorliegend handelt es sich um eine pharmakologische Intervention, sodass diese Patientinnen nicht für die vorliegende Intervention in Fragen kommen. Vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters der Intervention wird unbenommen der Patientenentscheidung als zVT eine aktive Therapie bestimmt. c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Donnez J, Taylor HS, Stewart EA et al. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet 2022; 400(10356): 896-907.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01475-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01475-1).
3. ObsEva. Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids PRIMROSE 1 [online]. 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070899>.
4. ObsEva. Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids PRIMROSE 2 [online]. 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070951>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Linzagolix*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(linzagolix OR OBE-2109 OR KLH-2109)[other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
linzagolix* OR OBE-2109 OR OBE2109 OR "OBE 2109" OR KLH2109 OR KLH-2109 OR "KLH 2109"

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Yselyt<sup>®</sup> entnommen (Stand: 02. Mai 2023). Das Arzneimittel Yselyt<sup>®</sup> enthält den GnRH-Rezeptorantagonisten Linzagolix.*

*Yselyt<sup>®</sup> (im folgenden „Linzagolix“) wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.“.*

### Dosierung und Art der Anwendung

*Die Behandlung mit Linzagolix sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Gebärmuttermyomen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.*

*Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung mit Linzagolix ausgeschlossen werden.*

*Die Behandlung mit Linzagolix sollte vorzugsweise in der ersten Woche des Menstruationszyklus begonnen und kontinuierlich einmal täglich eingenommen werden.*

*Die empfohlene Dosis von Linzagolix beträgt:*

- 100 mg oder, falls erforderlich, 200 mg einmal täglich zusammen mit einer hormonellen ABT (E2 1 mg und NETA 0,5 mg Tablette einmal täglich), siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation,*
- 100 mg einmal täglich bei Frauen, bei denen eine ABT nicht empfohlen wird oder die eine Hormontherapie vermeiden möchten, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation,*
- 200 mg einmal täglich zur kurzfristigen Anwendung (< 6 Monate) in klinischen Situationen, in denen eine Reduzierung des Uterus- und Myomvolumens gewünscht wird (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Myomgröße kann nach Absetzen der Behandlung zunehmen. Aufgrund des Risikos einer Abnahme der Knochendichte (engl. bone mineral density, BMD) bei längerer Anwendung sollte die 200 mg-Dosis ohne gleichzeitige ABT nicht länger als 6 Monate verschrieben werden.*

*Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund wird vor Beginn der Behandlung mit Linzagolix eine Dual-Röntgen-Absorptiometrie (engl. Dual XRay-Absorptiometry, DXA-Scan) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

*Linzagolix kann ohne Unterbrechung eingenommen werden. Nach einjähriger Behandlung wird für alle Frauen ein DXA-Scan empfohlen, und danach ist eine kontinuierliche Überwachung der BMD erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

#### *Versäumte Dosis*

*Wenn eine Dosis vergessen wurde, muss die Behandlung so bald wie möglich nachgeholt und dann am nächsten Tag zur gewohnten Zeit fortgesetzt werden.*

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Leberfunktionsstörung*

*Bei Frauen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Linzagolix zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).*

##### *Nierenfunktionsstörung*

*Verschreibenden Ärzten wird empfohlen, Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR = 60-89 ml/min; siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation) auf Nebenwirkungen zu überwachen, wenngleich keine Dosisanpassung erforderlich ist. Linzagolix sollte bei Frauen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR = 30-59 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).*

##### *Kinder und Jugendliche*

*Es gibt keinen relevanten Nutzen von Linzagolix bei Kindern unter 18 Jahren für die Indikation zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen.*

#### *Art der Anwendung*

*Zum Einnehmen.*

*Linzagolix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

*Die Dosis von 200 mg kann entweder als eine 200 mg-Tablette oder als zwei 100 mg-Tabletten eingenommen werden.*

#### *Gegenanzeigen*

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

- *Schwangerschaft oder Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*
- *Bekannte Osteoporose*
- *Genitalblutungen unbekannter Ätiologie*
- *Bei gleichzeitiger Gabe von ABT sind die Gegenanzeigen im Zusammenhang mit ABT zu beachten.*

#### *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

##### *Medizinische Untersuchung/Ärztliche Konsultation*

*Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Linzagolix muss eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) vorgenommen werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) orientiert. Während der Behandlung sind regelmäßige Kontrollen gemäß klinischer Standardpraxis durchzuführen.*

*Vor Einleitung der Behandlung mit Linzagolix müssen etwaige hormonelle Kontrazeptiva abgesetzt werden. Vor Gabe von Linzagolix oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Linzagolix ist eine bestehende Schwangerschaft auszuschließen.*

##### *Knochenmineraldichte*

*Bei einigen mit Linzagolix behandelten Frauen, die zu Beginn der Behandlung eine normale BMD aufwiesen, wurde ein Knochenschwund unterschiedlicher Ausprägung von > 3-8 % berichtet.*

*Der Nutzen und die Risiken von Linzagolix bei Patientinnen mit einer niedrig-traumatischen Fraktur in der Anamnese oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund (wie z. B. chronischer Alkohol- und/oder Tabakkonsum, Osteoporose in der Familienanamnese und geringes Körpergewicht), einschließlich der Einnahme von Medikamenten, welche die BMD beeinflussen können (z. B. systemische Kortikosteroide, Antikonvulsiva), sollten vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Es wird empfohlen, bei diesen Risikopatientinnen vor Beginn der Behandlung mit Linzagolix einen DXA-Scan durchzuführen.*

*Des Weiteren wird bei allen Frauen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr ein DXA-Scan empfohlen, um sicherzustellen, dass kein unerwünschter BMD-Verlust vorliegt. Danach wird abhängig von der verschriebenen Linzagolix-Dosis eine BMD-Beurteilung jährlich empfohlen (Linzagolix 100 mg) oder in einer Häufigkeit, die vom behandelnden Arzt aufgrund des individuellen Risikos der Frau und einer vorherigen BMD-Beurteilung*



*festgelegt wird (Linzagolix 100 mg bei gleichzeitiger ABT und Linzagolix 200 mg bei gleichzeitiger ABT).*

*Wenn die Risiken einer Verringerung der BMD den potenziellen Nutzen der Behandlung mit Linzagolix übersteigen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.*

#### *Leberfunktionsstörung*

*Bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Linzagolix zu vermeiden. Bei Frauen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation.*

#### *Nierenfunktionsstörung*

*Linzagolix sollte bei Frauen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR = 30-59 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Verordnenden Ärzten wird empfohlen, Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR = 60-89 ml/min; siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) auf Nebenwirkungen zu überwachen, wenngleich keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Herz-Kreislauf-Erkrankungen/QT-Verlängerung*

*Linzagolix erhöht das QT-Intervall geringfügig, zeigte jedoch keine Anzeichen für ein klinisch relevantes Risiko einer QT-Verlängerung oder Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Bei Patientinnen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, einer QT-Verlängerung oder Hypokaliämie in der Familienanamnese sowie bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, ist Vorsicht geboten. Vorsicht ist auch bei Patientinnen mit Begleiterkrankungen geboten, die zu einem erhöhten Linzagolix-Plasmaspiegel führen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

#### *Verhütung*

*Für Linzagolix mit oder ohne gleichzeitige ABT wurde keine Verhütungswirkung aufgezeigt. Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen ein Risiko für eine Schwangerschaft besteht, müssen während der Behandlung mit Linzagolix eine wirksame, nicht hormonelle Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).*

#### *Veränderung des Menstruationsblutungsmusters und verminderte Fähigkeit eine Schwangerschaft zu erkennen*

*Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit Linzagolix in der Regel zu einer signifikanten Verringerung des Menstruationsblutverlusts und häufig zu*

*Amenorrhö führt, was die Fähigkeit, das Auftreten einer Schwangerschaft rechtzeitig zu erkennen, verringern kann. Bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sollten Schwangerschaftstests durchgeführt werden, und die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn eine Schwangerschaft bestätigt wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 der Fachinformation).*

#### *Leberenzyme*

*Es wurden asymptomatische, vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patientinnen sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn Symptome oder Anzeichen für eine Leberschädigung auftreten, wie z. B. Gelbsucht. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn sich eine Gelbsucht entwickelt. Akute Veränderungen der Leberwerte können ein Absetzen der Behandlung mit Linzagolix erforderlich machen, bis sich die Leberwerte normalisiert haben.*

*Frauen mit abnormalen Leberfunktionsparametern ( $\geq 2$ -Faches der oberen Normgrenze, ULN) wurden von den Studien mit Linzagolix ausgeschlossen. Daher sollten bei Frauen mit bekannter abnormaler Leberanamnese Ausgangswerte für Leberfunktionstests ermittelt und weitere regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Bei der Behandlung dieser Patientinnen ist Vorsicht geboten.*

#### *Lipidspiegel*

*Unter Behandlung mit Linzagolix wurden Erhöhungen der Lipidspiegel beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen klinisch nicht relevant. Bei Frauen mit bereits bestehendem erhöhtem Lipidprofil wird jedoch eine Überwachung der Lipide empfohlen.*

#### *Gemütsstörungen*

*Bei der Behandlung mit GnRH-Rezeptorantagonisten, einschließlich Linzagolix, wurden Gemütsstörungen, einschließlich Depression, Stimmungsveränderungen und emotionale Labilität beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Frauen mit Depressionen und/oder Suizidgedanken in der Anamnese ist Vorsicht geboten. Patientinnen mit bekannter Depression oder Depression in der Anamnese sollten während der Behandlung sorgfältig überwacht werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn die Depression in schwerwiegendem Ausmaß erneut auftritt.*

#### *CYP2C8-Substrate*

*Bei Patientinnen, die Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite anwenden, die gleichzeitig CYP2C8-sensitive Substrate darstellen (z. B. Paclitaxel, Sorafenib und Repaglinid, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), sollte die Anwendung von Linzagolix*

vermieden werden. Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung mit Linzagolix eine Überwachung auf Nebenwirkungen anderer CYP2C8-Substrate durchzuführen.

#### *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf eine ABT*

Wenn gleichzeitig eine ABT verschrieben wird, sollten alle für die ABT relevanten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Betracht gezogen werden.

#### *Lactose*

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*

##### *Arzneimittel, die über den CYP2C8-Metabolismus abgebaut werden*

Es wurde gezeigt, dass Linzagolix die mittlere Repaglinid-Exposition (ein CYP2C8-sensitives Substrat) bei gesunden Probanden um weniger als das 2-Fache erhöht. Aufgrund des Risikos erhöhter Plasmakonzentrationen sollte die gleichzeitige Anwendung von Linzagolix und Arzneimitteln, die hauptsächlich über den CYP2C8-Metabolismus abgebaut werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, zum Beispiel Paclitaxel, Sorafenib und Repaglinid, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Verschreibenden Ärzten wird empfohlen, die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit anderen CYP2C8-Substraten bei gleichzeitiger Anwendung mit Linzagolix zu überwachen.

#### *Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*

##### *Frauen im gebärfähigen Alter*

Für Linzagolix mit oder ohne ABT wurde keine Verhütungswirkung aufgezeigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die ein Risiko für eine Schwangerschaft haben, müssen während der Behandlung mit Linzagolix eine wirksame nichthormonelle Verhütungsmethode anwenden.

##### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Linzagolix bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Exposition gegenüber Linzagolix zu einem frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft das Risiko eines frühen Schwangerschaftsverlusts erhöhen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aufgrund der pharmakologischen Wirkungen kann eine Nebenwirkung auf die Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.

*Linzagolix ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn eine Schwangerschaft bestätigt wird.*

#### *Stillzeit*

*Die zur Verfügung stehenden tierexperimentellen Daten zur Pharmakodynamik/Toxikologie zeigten, dass Linzagolix in die Milch übergeht (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).*

*Es ist nicht bekannt, ob Linzagolix oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.*

*Linzagolix ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).*

#### *Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen*

*Linzagolix hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.*

#### *Überdosierung*

*Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.*

*Im Falle einer Überdosierung sollten die Patientinnen engmaschig überwacht werden, und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein.*

*Bei Frauen, die Regimes mit begleitender ABT einnehmen, kann eine Überdosierung von Östrogen und Gestagen hormonbezogene Symptome verursachen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Übelkeit, Erbrechen, Druckempfindlichkeit der Brust, Abdominalschmerzen, Schläfrigkeit, Ermüdung und Entzugsblutungen.*

#### *Inkompatibilitäten*

*Nicht zutreffend.*

#### *Dauer der Haltbarkeit*

*3 Jahre.*

#### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung*

*Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.*

Art und Inhalt des Behältnisses

*PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackung mit 14 Filmtabletten pro Blisterpackung.*

*Packungsgröße mit 28 Filmtabletten (zwei Blisterpackungen mit je 14 Filmtabletten) oder 84 Filmtabletten (sechs Blisterpackungen mit je 14 Filmtabletten) pro Faltschachtel.*

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

*Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung .....	II.15
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.21</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr .....	II.18



## II      **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosen)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
E2	Estradiol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
NETA	Norethisteronacetat
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung des Uterusmyoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Linzagolix [1]. Demnach ist Linzagolix zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter angezeigt.

In der Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass es einen relevanten Anteil von Patientinnen gibt, die sich gegen eine medikamentöse oder chirurgische Intervention entscheiden. Diese Patientinnen fallen demnach nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet, da es sich gemäß G-BA um eine pharmakologische Intervention handelt, sodass diese Patientinnen nicht für die vorliegende Intervention in Fragen kommen. Vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters der Intervention wird unbenommen der Patientenentscheidung als zweckmäßige Vergleichstherapie eine aktive Therapie bestimmt. Die vom pU vorgenommene Operationalisierung wird in Abschnitt II 1.3.1 (Ausgangsbasis und Schritt 1) beschrieben und anschließend kommentiert.

Bei seiner Herleitung operationalisiert der pU erwachsene Frauen „im gebärfähigen Alter“ als Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 49 Jahren. Der pU legt mit Verweis auf das Statistische Bundesamt [2] eine Altersobergrenze bis einschließlich 49 Jahren zugrunde. Das gebärfähige Alter wird vom Statistischen Bundesamt im Rahmen der Geburtenstatistik mit einer üblichen Altersspanne zwischen 15 und 49 Jahren angegeben. Als Altersuntergrenze berücksichtigt der pU Frauen ab einem Alter von 18 Jahren. Dies ist nachvollziehbar, da die Zielpopulation aus erwachsenen Frauen besteht.

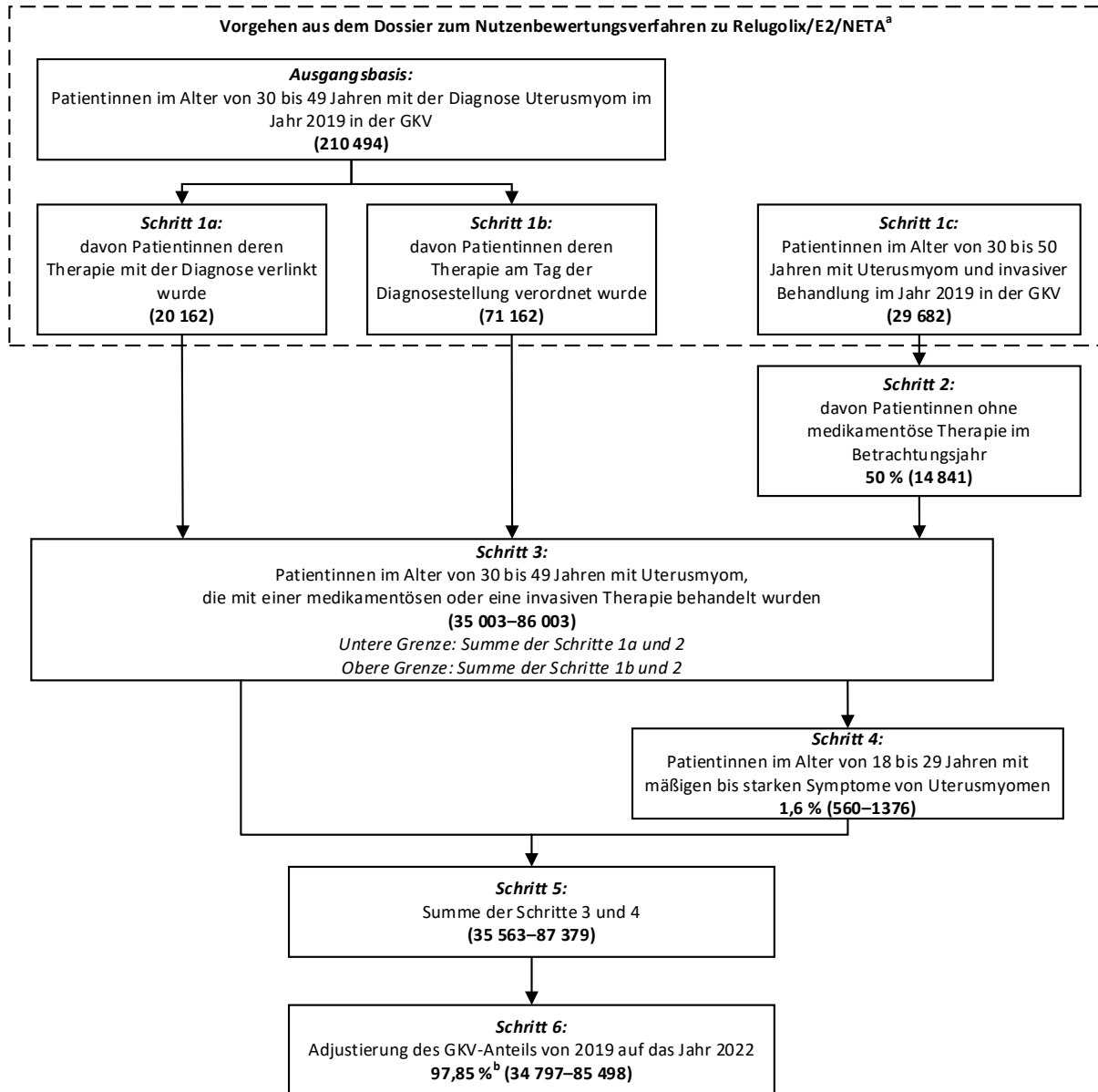
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU liegt der therapeutische Bedarf darin, dass medikamentöse und zielgerichtet wirksame Therapieoptionen benötigt werden, die langfristig und sicher angewendet werden können. Dies betreffe insbesondere auch Frauen, die aufgrund von Kontraindikationen oder patientenindividuellen Präferenzen keine Add-back Therapie einnehmen möchten.

## **II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern

- Es handelt sich hierbei um das Nutzenbewertungsverfahren zu Relugolix/E2/NETA in dem identischen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 [3].
- eigene Berechnung basierend auf dem GKV-Anteil von 2022 (88,04 %) dividiert durch den GKV-Anteil von 2019 (89,977426 %)

E2: Estradiol; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NETA: Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Um die Anzahl der erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter zu ermitteln, die mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen haben, greift der pU zunächst auf Angaben aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Relugolix/Estradiol(E2)/Norethisteronacetat(NETA)

im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 [3] zurück. Im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens wurde eine Routinedatenanalyse auf Basis der IQVIA Disease Analyzer Datenbank für das Jahr 2019 durchgeführt. Eine ausführlichere Beschreibung der Routinedatenanalysen sowie ergänzende Informationen zu den einzelnen Schritten, die im Folgenden nur kurz beschrieben werden, lassen sich dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Relugolix/E2/NETA [3] sowie der dazugehörigen Dossierbewertung [4] entnehmen.

### ***Ausgangsbasis: Patientinnen mit Uterusmyom***

Auf Basis der oben aufgeführten Routinedatenanalyse bestimmt der pU zunächst die Anzahl an Patientinnen im Alter von 30 bis 49 Jahren, bei denen die Diagnose Uterusmyom vorliegt. Berücksichtigt wurden Patientinnen in der oben genannten Altersspanne, bei denen eine gesicherte Diagnose eines Uterusmyoms über den Code D25.- (Leiomyom des Uterus) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) vorliegt. Hieraus ergab sich eine auf die GKV hochgerechnete, altersspezifische Anzahl von 210 494 Patientinnen.

### ***Schritt 1a und 1b: Patientinnen mit medikamentöser Therapie***

Zur Eingrenzung der Ausgangsbasis auf Patientinnen, bei denen mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen auftreten, wurde anschließend die Anzahl an Patientinnen bestimmt, die eine medikamentöse Therapie<sup>1</sup> – operationalisiert über Verordnungen der Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Klassen – erhalten haben. Operationalisiert wurde dies über die Anzahl der Patientinnen, deren Therapie mit der Diagnose D25.- verlinkt wurde (Schritt 1a) bzw. deren Therapie am Tag der Diagnosestellung verschrieben wurde (Schritt 1b). Es ergibt sich hieraus eine Anzahl von 20 162 Patientinnen für Schritt 1a und 71 162 Patientinnen für Schritt 1b.

### ***Schritt 1c: Patientinnen mit invasiver Behandlung***

Um auch die Patientinnen mit der Diagnose C25.- zu berücksichtigen, die sich einer invasiven Behandlung unterzogen haben, wurden zudem Daten für das Jahr 2019 des statistischen Bundesamts zur deutschen Krankenhausstatistik berücksichtigt. In der Auswertung wurden vollstationäre Patientinnen zwischen 30 und 50 Jahren mit der Hauptdiagnose D25.- aufgegriffen, die eine Myomembolisation (Operationen- und Prozedurenschlüssel[OPS]-Code: 8-836), Myomektomie (OPS-Code: 5-681) oder Hysterektomie (OPS-Code: 5-683) erhalten haben.

---

<sup>1</sup> Berücksichtigt wurden Verordnungen für ein Abwartendes Vorgehen (ATC-Codes: M01A, N02B, B02A und B03A), für eine symptomorientierte Behandlung (ATC-Codes: G03D, G02BA03 und G03XB02) sowie weitere Therapien (ATC-Code: G03A und andere, nicht näher aufgeführte Therapien).

Es ergab sich damals unter Abzug eines GKV-Anteils von 90 % für die weibliche Bevölkerung im Jahr 2019 eine Anzahl von 29 682 Patientinnen für Schritt 1c.

### **Schritt 2: Patientinnen mit Uterusmyom und invasiver Behandlung ohne medikamentöse Therapie im Betrachtungsjahr**

Im Rahmen der Dossierbewertung zu Relugolix/E2/NETA [4] wurde darauf hingewiesen, dass unklar ist, wie viele Patientinnen mit medikamentöser Therapie aus der IQVIA Disease Analyzer Datenbank (Schritte 1a und 1b in der vorliegenden Bewertung), im selben Zeitraum im Rahmen der deutschen Krankenhausstatistik (Schritt 1c in der vorliegenden Bewertung) erfasst wurden. Um einer möglichen Doppelzählung Rechnung zu tragen, nimmt der pU pauschal an, dass 50 % der Patientinnen mit einem invasiven Eingriff im Betrachtungsjahr zusätzlich eine medikamentöse Therapie erhalten haben. Er überträgt die 50 % auf den Schritt 1c und bestimmt so eine Anzahl von 14 841 Patientinnen mit invasivem Eingriff ohne zusätzliche medikamentöse Therapie im Behandlungsjahr.

### **Schritt 3: Patientinnen im Alter von 30 bis 49 Jahren mit Uterusmyom, die mit einer medikamentösen oder invasiven Therapie behandelt wurden**

Der pU gibt insgesamt eine Anzahl von 35 003 bis 86 003 Patientinnen mit Uterusmyom an, die eine medikamentöse oder invasive Therapie im Jahr 2019 erhalten haben. Die untere Grenze der Spanne bezieht sich auf die Summe der Patientinnen, bei denen die Therapie mit der Diagnose D25.- verlinkt wurde (Schritt 1a) zuzüglich derjenigen Patientinnen mit ausschließlich invasiver Behandlung im Jahr 2019 (Schritt 2). Die Obergrenze hingegen basiert auf der Summe der Patientinnen, bei denen am Tag der Diagnosestellung eine Therapie verordnet wurde (Schritt 1b) zuzüglich derjenigen Patientinnen aus Schritt 2.

### **Schritt 4: Patientinnen im Alter von 18 bis 29 Jahren mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen**

Bei seiner Herleitung operationalisiert der pU erwachsene Frauen „im gebärfähigen Alter“ als Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 49 Jahren. Um den Anteil der bisher nicht berücksichtigten Patientinnen im Alter von 18 bis einschließlich 29 Jahren zu ermitteln, legt er die Ergebnisse von 2 internetbasierten Umfragen zugrunde:

Zum einen zieht der pU eine internetbasierte Umfrage von 21 746 Frauen aus 8 Ländern (davon 2558 Frauen aus Deutschland) im Alter von 15 bis 49 Jahren (USA: 18 bis 49 Jahre) von Zimmerman et al. [5] heran, bei der im November und Dezember 2009 u. a. Daten zur selbstberichtete Prävalenz von Uterusmyomen nach Altersgruppen gewonnen wurden. Demnach berichten länderübergreifend 0,4 % der 15- bis 19-Jährigen bzw. 1,8 % der 20- bis 29-Jährigen von einem Uterusmyom. Aufgrund fehlender Angaben für die Altersklasse der 18- bis 19-Jährigen legt der pU näherungsweise die Hälfte des Anteilswertes der Altersgruppe der

15- bis 19-Jährigen, d. h. 0,2 % zugrunde. Folglich weist er einen Anteilswert von 2 % (0,2 % + 1,8 %) für Patientinnen mit Uterusmyomen im Alter von 18 bis 29 Jahren aus.

Zum anderen zieht der pU eine weitere internetbasierte Umfrage von Fuldeore et al. [6] heran, an der vom 06. August bis 14. September 2012 insgesamt 59 411 Frauen<sup>2</sup> aus den USA im Alter von 18 bis 54 Jahren teilnahmen. Laut pU lässt sich daraus entnehmen, dass etwa 80 % der Patientinnen, die von Uterusmyomen berichten, eine mäßige bis starke Symptomatik aufwiesen.

Der pU wendet den von ihm ausgewiesenen Anteil zu Patientinnen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen (80 %) auf den Anteil der Patientinnen mit Uterusmyomen im Alter von 18 bis 29 Jahren (2 %) an und ermittelt hieraus einen Anteilswert von 1,6 %. Diesen überträgt er auf die Anzahl der Patientinnen im Alter von 30 bis 49 Jahren mit Uterusmyom, die mit einer medikamentösen oder invasiven Therapie behandelt wurden (Schritt 3). Daraus ergibt sich eine Spanne von 560 bis 1376 für Patientinnen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen im Alter von 18 bis 29 Jahren.

#### **Schritt 5: Summe der Schritte 3 und 4**

Der pU summiert die jeweiligen unteren und oberen Grenzen aus Schritt 3 und 4 und weist für die Altersspanne von 18 bis 49 Jahren eine Anzahl von 35 563 bis 87 379 Patientinnen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen aus.

#### **Schritt 6: Adjustierung des GKV-Anteils von 2019 auf das Jahr 2022**

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Relugolix/E2/NETA [3] wurden alle Angaben bereits in Bezug auf die GKV-Population ausgewiesen. Für Patientinnen mit einer invasiven Therapie wurde damals ein geschlechterspezifischer GKV-Anteil von ca. 90 % für die weibliche Gesamtbevölkerung des Jahres 2019 angenommen (siehe hierzu Schritt 1c). Für das vorliegende Verfahren gibt der pU an, eine Korrektur des GKV-Anteils vornehmen zu wollen und zieht stattdessen einen GKV-Anteil für das Jahr 2022 bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Höhe von 88,04 % [7] heran.

Basierend auf dem Verhältnis der GKV-Anteile für die Jahre 2022 und 2019 ergibt sich ein Anteilswert in Höhe von etwa 97,85 % (GKV-Anteil von 2022 dividiert durch den GKV-Anteil von 2019<sup>3</sup>; eigene Berechnung), die er auf die Anzahlen aus Schritt 5 überträgt. Dadurch ermittelt der pU eine Anzahl von 34 797 bis 85 498 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

---

<sup>2</sup> davon 5670 Frauen mit Hysterektomie, die aus der Analyse ausgeschlossen wurden

<sup>3</sup> genauer GKV-Anteil laut pU: 89,977426 %



### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden maßgebliche Gründe aufgeführt.

#### **Zur Ausgangsbasis und den Schritten 1a, 1b und 1c**

Folgende maßgebliche Kritikpunkte aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Relugolix/E2/NETA, die bereits in der vorherigen Dossierbewertung [4] näher erläutert wurden, bleiben u. a. bestehen:

- eine potenzielle Überschätzung der Anzahl in Schritt 1b, da dort wahrscheinlich auch Patientinnen enthalten sind, die eine Therapie wie zum Beispiel hormonelle Kontrazeptiva nicht aufgrund von mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen verordnet bekommen haben
- eine Unterschätzung der Anzahl in Schritt 1c, da der deutschen Krankenhausstatistik nur stationär durchgeführte Eingriffe zu entnehmen sind, sodass ambulante Eingriffe unberücksichtigt bleiben
- eine Unklarheit, inwieweit weitere OPS-Codes die jeweiligen invasiven Verfahren abbilden

Im Dossier zu Relugolix/E2/NETA wurden zudem auch Patientinnen mit Uterusmyom und abwartendem Vorgehen – insbesondere in Form einer Gabe von Analgetika und / oder Antipyretika [3] – berücksichtigt. Für das vorliegende Verfahren sind jedoch gemäß den Vorgaben des G-BA ausschließlich Patientinnen mit einer aktiven Therapie zu berücksichtigen. Da Patientinnen mit abwartendem Vorgehen nicht Teil der Zielpopulation sind, kommt deren Berücksichtigung einer Überschätzung gleich. Jedoch ist es denkbar, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil der Patientinnen mit abwartendem Vorgehen (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) noch innerhalb des Betrachtungsjahres zu einer aktiven Therapie gewechselt haben und somit Teil der Zielpopulation sind oder im Kontext der heutigen Therapiesituation Relugolix/E2/NETA erhalten.

#### **Zu Schritt 2: Patientinnen mit Uterusmyom und invasiver Behandlung ohne medikamentöse Therapie im Betrachtungsjahr**

Die Annahme des pU, dass 50 % der Patientinnen mit einem invasiven Eingriff im Betrachtungsjahr zusätzlich eine medikamentöse Therapie erhalten haben, wird nicht mit Quellen belegt. Der Anteilswert ist daher nicht bewertbar.

#### **Zu Schritt 4: Patientinnen im Alter von 18 bis 29 Jahren mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen**

Es ist grundsätzlich nachvollziehbar, dass auch erwachsene Patientinnen unter 30 Jahren der Zielpopulation zugerechnet werden. Allerdings ist mit Bezug auf die methodische Herangehensweise bei der Ermittlung des Anteilswerts in Höhe von 1,6 % auf mehrere Unsicherheiten hinzuweisen:

Zunächst ist anzumerken, dass die Übertragbarkeit des Anteilswerts in Höhe von 2 % (für 18 bis 29-Jährige) aus der Studie von Zimmermann et al. [5] auf den vorherigen Schritt 3 (30 bis 49-Jährige) generell nicht gewährleistet ist, da der Anteilswert ausschließlich aus der Patientengruppe im Alter von 18 bis 29 Jahren im Verhältnis zur weiblichen Population in der identischen Altersgruppe gewonnen wurde.

Des Weiteren kann der Publikation von Fuldeore et al. [6] nicht der vom pU ausgewiesene Anteilswert in Höhe von 80 % entnommen werden. Weitere Limitationen stellen die in beiden Studien selbstberichteten und nicht klinisch geprüften Angaben der Studienteilnehmerinnen im Rahmen internetbasierter Umfragen dar. Wie auch vom pU adressiert, mindert dies u. a. die Diagnosevalidität. Zudem wurden die Studienpopulationen jeweils über ein Onlinepanel rekrutiert, welches nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sein muss. Die vom pU herangezogenen Angaben basieren des Weiteren auf einer länderübergreifenden<sup>4</sup> Studienpopulation aus dem Jahr 2009 [5] bzw. einer US-amerikanischen Studienpopulation aus dem Jahr 2012 [6]. Es ist daher fraglich, ob sich die Angaben auf den gegenwärtigen Versorgungskontext in Deutschland übertragen lassen.

#### **Zu Schritt 6: Adjustierung des GKV-Anteils von 2019 auf das Jahr 2022**

Bei dem vom pU veranschlagten GKV-Anteil handelt es sich nicht um einen geschlechterspezifischen Anteilswert, daher stellt dieser trotz einer aktuelleren Datengrundlage (2019 vs. 2022) keine bessere Schätzung dar als der Anteilswert aus dem Verfahren zu Relugolix/E2/NETA.

#### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Der pU orientiert sich größtenteils am Vorgehen zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation analog zu dem Nutzenbewertungsverfahren von Relugolix/E2/NETA im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 [3] und nimmt zusätzlich an einigen Stellen Adjustierungen vor. Insgesamt liegen die aktuellen Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation (34 797 bis 85 498) innerhalb der Spanne für die Patientenzahlen des letzten Dossiers (20 162 bis 100 844 [3]), die aufgrund unterschiedlicher Aspekte für die untere

---

<sup>4</sup>21 746 befragte Frauen aus 8 Ländern (davon 2558 Frauen aus Deutschland)

Grenze als unterschätzt und die obere Grenze als unsicher bewertet wurden. Die Abweichung liegt insbesondere in den nachfolgend genannten Aspekten begründet:

- Anwendung eines pauschalen Anteilswertes von 50 % in Schritt 2 auf Patientinnen mit invasiver Therapie (Schritt 1c) zur Berücksichtigung von Doppelzählungen
- Berücksichtigung von Patientinnen mit invasiver Behandlung auch für die untere Grenze (Schritt 3)
- Berücksichtigung von Patientinnen im Alter von 18 bis 29 Jahren (Schritt 4)

Im vorliegenden Verfahren sowie im vorherigen Verfahren zu Relugolix/E2/NETA liegen Unsicherheiten vor. Da insbesondere im vorliegenden Verfahren weitere methodische Unklarheiten auftreten (siehe Schritt 2 und 4 in der Bewertung) deren Ausmaß nicht zu quantifizieren ist, stellt die vorliegende Berechnung keine bessere Schätzung im Vergleich zu Relugolix/E2/NETA dar. Deshalb wird der Unsicherheit insgesamt durch die breitere Spanne im vorherigen Verfahren in höherem Maße Rechnung getragen, wobei die unsicheren Aspekte bestehen bleiben (siehe hierzu auch Dossierbewertung [4]).

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen**

Der pU erwartet für die Prävalenz und Inzidenz symptomatischer Uterusmyome bei Frauen im gebärfähigen Alter keine bedeutenden Änderungen in den nächsten 5 Jahren. Er merkt jedoch an, dass die Inzidenz aufgrund eines gesteigerten Krankheitsbewusstseins bzw. einer dadurch gesteigerten Diagnosestellung leicht ansteigen könnte.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Linzagolix	erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen <sup>b</sup>	34 797– 85 498	Da insbesondere in Schritt 2 (Patientinnen mit Uterusmyom und invasiver Behandlung ohne medikamentöse Therapie im Betrachtungsjahr) und Schritt 4 (Patientinnen im Alter von 18 bis 29 Jahren mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen) zusätzliche Unsicherheiten im Vergleich zur Bewertung zu Relugolix/E2/NETA [4] bestehen, stellen die Patientenzahlen keine geeignetere Schätzung der GKV-Zielpopulation dar. Insgesamt sind die Beschlusszahlen zu Relugolix/E2/NETA [8] zu bevorzugen.
<p>a. Angabe des pU            b. Der G-BA weist darauf hin, dass es einen relevanten Anteil von Patientinnen gibt, die sich gegen eine medikamentöse oder chirurgische Intervention entscheiden. Vorliegend handelt es sich um eine pharmakologische Intervention, sodass diese Patientinnen nicht für die vorliegende Intervention in Fragen kommen. Vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters der Intervention wird unbenommen der Patientenentscheidung als zVT eine aktive Therapie bestimmt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:

- einer symptomorientierten Behandlung:
  - Relugolix/E2/NETA
  - Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und / oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist)
  - Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind) oder
- invasive Behandlungsoptionen

festgelegt.

Der pU macht Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Linzagolix. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beschreibt er, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies begründet er damit, dass Patientinnen vermutlich mehrere Behandlungsalternativen innerhalb eines Jahres in Anspruch nehmen können. Aus diesem Grund kann in der vorliegenden Bewertung keine Kommentierung zu den Kosten der vom G-BA aufgelisteten Behandlungsoptionen erfolgen.

Gemäß der Fachinformation von Linzagolix [1] können Patientinnen im Rahmen der Behandlung mit Linzagolix auch eine Add-back-Therapie erhalten. Angaben zu den Kosten der Add-back Therapie stellt der pU ausschließlich im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dar, weshalb die Angaben in Abschnitt II 2.4 kommentiert und bewertet werden.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Da in der Fachinformation von Linzagolix [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass für klinische Situationen, in denen eine Reduzierung des Uterus- und Myomvolumens gewünscht wird, gemäß Fachinformation [1] eine kurzfristige

Anwendung von Linzagolix (200 mg 1-mal täglich) ohne gleichzeitige Add-back Therapie für nicht länger als 6 Monate möglich ist. Folglich kann für die untere Grenze auch eine niedrigere Anzahl von Behandlungstagen zugrunde gelegt werden.

## **II 2.2 Verbrauch**

Für den Verbrauch pro Gabe weist der pU eine Spanne von 100 mg bis 200 mg Linzagolix 1-mal täglich aus. Dies ist nachvollziehbar. Analog zum obigen Abschnitt kann der Jahresverbrauch für die Wirkstoffstärke von 200 mg auch niedriger liegen, sofern eine Reduzierung des Uterus- und Myomvolumens im Rahmen einer kurzfristigen Anwendung ohne gleichzeitige Add-back Therapie gewünscht wird [1].

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Linzagolix geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2024, der erstmaligen Listung, wieder.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt für Linzagolix mit Bezug auf die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ausschließlich Kosten für die Add-back Therapie [1]. Dies ist nachvollziehbar.

Der pU beschreibt, dass eine Entscheidung für oder gegen die Verabreichung einer Add-back Therapie patientenindividuell unterschiedlich ist und veranschlagt daher eine Spanne von 0 bis 365 Applikationen pro Jahr. Im Falle einer zusätzlichen Add-back Therapie hat die Gabe, gemäß der Fachinformation von Linzagolix [1] 1-mal täglich als Tablette mit der Wirkstoffkombination 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat [9] zu erfolgen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU zur Kostenbestimmung.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Linzagolix Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 1323,39 €, die aus Arzneimittelkosten bestehen. Diese sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Die vom pU im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ausgewiesenen Kosten für eine Add-back Therapie sind für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus (siehe Abschnitt II 2.4) ebenfalls plausibel. Gemäß einer eigenen Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU zu den oben genannten Arzneimittelkosten zuzüglich der von ihm ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (144,91 €) ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 1468,30 €. Bei Berücksichtigung einer niedrigeren Behandlungsdauer für die untere Grenze von Linzagolix können auch niedrigere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen (siehe Abschnitt II 2.1 und II 2.2).

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Linzagolix	erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	1323,39	0–144,91	0	1323,39–1468,30 <sup>b</sup>	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer plausibel. Bei Berücksichtigung einer niedrigeren Behandlungsdauer für die untere Grenze können auch niedrigere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen (siehe Abschnitt II 2.1 und II 2.2). Die vom pU im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ausgewiesenen Kosten für eine Add-back Therapie sind für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus (siehe Abschnitt II 2.4) ebenfalls plausibel.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup>	erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	patientenindividuell unterschiedlich				Der pU beschreibt zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass diese patientenindividuell unterschiedlich sind. Aus diesem Grund entfällt die Kommentierung zu den einzelnen Behandlungsoptionen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU  b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU  c. in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von symptomorientierten Behandlungen in Form von Relugolix/E2/NETA, Gestagenen und Ulipristalacetat sowie invasiven Behandlungsoptionen  d. Der G-BA weist darauf hin, dass es einen relevanten Anteil von Patientinnen gibt, die sich gegen eine medikamentöse oder chirurgische Intervention entscheiden. Vorliegend handelt es sich um eine pharmakologische Intervention, sodass diese Patientinnen nicht für die vorliegende Intervention in Fragen kommen. Vor dem Hintergrund des Wirkstoffcharakters der Intervention wird unbenommen der Patientenentscheidung als zweckmäßige Vergleichstherapie eine aktive Therapie bestimmt.</p> <p>E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NETA: Norethisteronacetat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						



## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Linzagolix. Er geht allerdings davon aus, dass Kontraindikationen oder mögliche Therapieabbrüche keinen bedeutenden Einfluss auf die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation haben. Zudem erwartet er, dass insbesondere bei den invasiven Verfahren Rückgänge zugunsten einer Therapie mit Linzagolix zu verzeichnen sein werden, da diese eine nicht-invasive und hormonfreie Therapieoption darstellt. Auch Patientinnen, die Gestagene, Ulipristalacetat oder Relugolix/E2/NETA eingenommen haben, könnten laut pU zu einer Behandlung mit Linzagolix wechseln.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Theramex Ireland. Fachinformation Yselty. Stand Februar 2023 [unveröffentlicht]. 2023.
2. Statistisches Bundesamt. Glossar: Gebärfähiges Alter. Stand Juni 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebaerfaehiges-alter.html>.
3. Gedeon Richter Pharma. Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 26.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/733/#dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyome) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-112\\_relugolix-estradiol-norethisteronacetat\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-112_relugolix-estradiol-norethisteronacetat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf).
5. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC Womens Health 2012; 12: 6. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-12-6>.
6. Fuldeore MJ, Soliman AM. Patient-reported prevalence and symptomatic burden of uterine fibroids among women in the United States: findings from a cross-sectional survey analysis. Int J Womens Health 2017; 9: 403-411. <https://doi.org/10.2147/ijwh.S133212>.
7. GKV-Spitzenverband. Zahlen und Grafiken. Stand März 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 11.06.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2023\\_q4/300dpi\\_4/GK\\_V-Kennzahlen\\_Versicherte\\_jeSystem\\_Prozent.jpg](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2023_q4/300dpi_4/GK_V-Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_Prozent.jpg).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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): Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom) [online]. 2022 [Zugriff: 06.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5281/2022-02-17\\_AM-RL-XII\\_Relugolix-Estradiol\\_Norethisteronacetat-D-721\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5281/2022-02-17_AM-RL-XII_Relugolix-Estradiol_Norethisteronacetat-D-721_BAnz.pdf).
9. Besins Healthcare. Cliovelle 1 mg/0,5 mg Tabletten [online]. 2023 [Zugriff: 02.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.