

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linzagolix (Yselty[®])

Theramex Ireland Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die EDELWEISS 3 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patientin für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABT	Add-back-Therapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMD	Knochenmineraldichte (<i>Bone Mineral Density</i>)
bzw.	beziehungsweise
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>)
E2	Estradiol
EHP-30	Endometriose Gesundheitsprofil-30 (<i>Endometriosis Health Profil -30</i>)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (<i>Gonadotropin-Releasing-Hormone</i>)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
ID	Identifikationsnummer
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Kleinste Quadrate Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>)
mPGIS	<i>Patient Global Impression of Severity – monthly</i>
NETA	Norethisteronacetat
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PROMIS	<i>Patient Reported Outcome Measurement Information System (Fatigue short form)</i>
PSIQ	<i>Physician Surgery Intention Question</i>
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety Analysis Set</i>
SSIQ	<i>Subject Surgery Intention Question</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VTE	venöse Thromboembolie
z. B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Theramex Ireland Limited
Anschrift:	3 rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 YE64 Ireland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Theramex Ireland Limited
Anschrift:	3 rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 YE64 Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Linzagolix
Handelsname:	Yselty®
ATC-Code:	H01CC04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	49982
Pharmazentralnummer (PZN)	18105892 18105917 18105900 18105923
ICD-10-GM-Code	N80.- Endometriose N80.0 Endometriose des Uterus (inkl. Adenomyosis uteri) N80.1 Endometriose des Ovar N80.2 Endometriose der Tuba uterina N80.3 Endometriose des Beckenperitoneums N80.4 Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina N80.5 Endometriose des Darmes N80.6 Endometriose in Hautnarbe N80.8 Sonstige Endometriose (inkl. Thorakale Endometriose) N80.9 Endometriose, nicht näher bezeichnet D39.0 Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhaltens: Uterus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID^a	I133979 – N80.0 Endometriose des Uterus I133980 – N80.1 Endometriose des Ovars I7307 – N80.2 Endometriose der Tuba uterina I7311 – N80.3 Endometriose des Beckenperitoneums I7314 – N80.4 Endometriose des Septum rectovaginale I133981 – N80.5 Endometriose des Darmes I133982 – N80.6 Endometriose in Hautnarbe I6950 – N80.8 Endometriosis genitalis I23944 – N80.9 Endometriose I69813 – D39.0 Stromale Endometriose
a) Für jeden ICD-10-GM-Code wird exemplarisch, sofern verfügbar, eine Alpha-ID ausgewiesen.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ysely [®] wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde (siehe Abschnitt 5.1). ^b	22.11.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut des Abschnitts 5.1 der Fachinformation, auf den hier verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben und ist der Fachinformation von Ysely [®] (Stand: November 2024) zu entnehmen.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Ysely [®] wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen.	14.06.2022

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	<p>„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dienogest • GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) • Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat • Operativen Maßnahmen“

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet von Linzagolix wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 25. September 2024 gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung: 2024-B-183) bestimmt.

Theramex Ireland Limited (nachfolgend Theramex) stimmt mit der Bestimmung einer patientenindividuellen Therapie als geeignete zVT, bestehend aus medikamentösen Therapien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und operativen Maßnahmen, mit dem G-BA grundsätzlich überein. Allerdings wird von Theramex die Bedeutung von Dienogest und der GnRH-Rezeptoragonisten für die Versorgung von Patientinnen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose als äußerst gering und nur in Einzelfällen anwendbar eingeschätzt, wie nachfolgend erläutert wird.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet – nach vorausgegangener medizinischer oder chirurgischer Behandlung der Endometriose – stehen solche Therapieoptionen im Fokus, die zum Einsatz kommen, wenn eine vorangegangene Therapie nicht zu einer befriedigenden Symptomkontrolle führen konnte, mit einer Rezidivierung der Erkrankung einherging oder aufgrund von Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder der Patientenpräferenz abgesetzt werden musste. Die Anwendung von **Dienogest**, als einziges in Deutschland zur Behandlung der Endometriose verfügbares Gestagen, ist gemäß Zulassung hinsichtlich bestimmter Symptome oder Vortherapien der Endometriose nicht eingeschränkt. Dienogest wird entsprechend regelhaft als erste medikamentöse Therapieoption zur symptomatischen Behandlung einer Endometriose empfohlen und eingesetzt. Da davon ausgegangen werden kann, dass ein Großteil der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mit Dienogest behandelt wurde und diese Therapie aus einem der oben genannten Gründe abbrechen musste, kommt Dienogest somit nur noch für einen sehr kleinen Teil der Patientinnen in vorliegendem Anwendungsgebiet in Betracht.

Der Einsatz der **GnRH-Rezeptoragonisten** Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin beschränkt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet auf einen kurzfristigen, überbrückenden Einsatz im Sinne einer additiv zu weiteren Therapieoptionen eingesetzten Behandlung, wie z. B. vor oder nach Durchführung einer operativen Behandlung. Die zeitliche Begrenzung ihrer Anwendung ist durch ihr Nebenwirkungsprofil, insbesondere der klimakterischen Beschwerden und einer Verringerung der Knochenmineraldichte, bedingt, darüber hinaus schränkt eine mögliche initiale Verschlechterung der Symptomatik („*flare-up*“) ihren Einsatz weiter ein. Historisch gesehen haben GnRH-Rezeptoragonisten dabei insbesondere vor dem Hintergrund mangelnder alternativer medikamentöser Optionen nach Dienogest einen geringen Stellenwert in den Leitlinienempfehlungen und der Behandlung der Endometriose eingenommen. Auch vor dem Hintergrund der nun verfügbaren GnRH-Rezeptorantagonisten, die eine langfristige medikamentöse Behandlung der Endometriose ermöglichen, ist somit von einem zunehmend rückläufigen, inzwischen noch geringfügigeren Stellenwert der GnRH-Rezeptoragonisten in der Versorgung der Patientinnen mit Endometriose auszugehen.

Seit dem 30. Oktober 2023 steht **Relugolix/Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA)** als festes Kombinationspräparat eines GnRH-Rezeptorantagonisten und der oralen Add-back-Therapie (ABT) E2/NETA als langfristig einsetzbare medikamentöse Therapieoption zur Verfügung. Durch die feste Kombination mit der oralen ABT E2/NETA kann im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung nicht immer eine patientenindividuell optimierte Behandlung adäquat umgesetzt werden. So stellt der Einsatz von Relugolix/E2/NETA bei Patientinnen mit Risikofaktoren gegenüber einer oralen ABT keine patientenindividuell

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

optimale Behandlungsoption dar und ist bei Patientinnen mit entsprechenden Kontraindikationen nicht einsetzbar. Ebenso wenig kann mit einer festen ABT bei jeder Patientin die Östrogensuppression in einen patientenindividuell optimierten therapeutischen Bereich eingestellt werden, welche eine adäquate Symptomkontrolle bei gleichzeitiger Reduktion möglicher Estrogenmangelerscheinungen ermöglicht.

Für einen relevanten Anteil der Patientinnen ohne Möglichkeit einer effektiven, langfristig einsetzbaren, medikamentösen Therapie, haben daher **operative Maßnahmen** eine hohe Relevanz in der Versorgung und stellen somit eine bedeutende Komponente innerhalb der vom G-BA bestimmten zVT dar. Zu den im Anwendungsgebiet gängigen und im Rahmen der zVT zu berücksichtigenden operativen Maßnahmen zählen invasive Eingriffe wie die vollständige oder teilweise Resektion der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Läsionen, eine Hysterektomie oder eine ovarielle Zystektomie der Endometriome.

Zusammenfassend besteht die zVT somit aus Sicht von Theramex und in Übereinstimmung mit dem G-BA aus einer patientenindividuellen Therapie, bestehend aus sowohl medikamentösen als auch operativen Behandlungsmethoden. Die Bedeutung von Dienogest und GnRH-Rezeptoragonisten für die Versorgung von Patientinnen mit vorausgegangener medizinischer oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose ist gegenüber Relugolix/E2/NETA und insbesondere gegenüber den operativen Maßnahmen als von untergeordneter Relevanz zu betrachten.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das vorliegende Nutzendossier dient der Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linzagolix (Yselty®) zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, gegenüber der zVT, einer „patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde“, auf Basis patientenrelevanter Endpunkte in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix konnte keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT, eine patientenindividuelle Therapie bestehend aus medikamentösen und operativen Behandlungen, adäquat und umfassend in einem direkten oder indirekten Vergleich zu Linzagolix abbildet. Die zulassungsbegründende, Placebo-kontrollierte Studie EDELWEISS 3 wird in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix auf Basis der erhobenen Wirksamkeits- und Sicherheits-Endpunkte erachtet und entsprechend dargestellt und bewertet.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität (erfasst als Rate fataler unerwünschter Ereignisse innerhalb der Sicherheit und Verträglichkeit), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Zur Darstellung der Morbidität wurden die patientenrelevanten Endpunkte *Reduktion der Dysmenorrhoe, Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen, Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes, Reduktion der Dyschezie, Reduktion der Dyspareunie, Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen, EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne), PGI-Fragebogen, PSIQ/SSIQ, PROMIS Fatigue – Short Form 6a und EQ-5D VAS* erhoben und zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogen. Zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Endpunkte *Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags* und *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* und zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* sowie ergänzend der klinisch relevante Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* erhoben und berichtet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten, anhand derer der medizinische Nutzen abgeleitet wird, zusammengefasst (siehe Tabelle 1-7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die EDELWEISS 3 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierungen	Zeitpunkt	Behandlungseffekt: Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
I. Morbidität			
Reduktion der Dysmenorrhoe			erheblich
Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe	Monat 3	RR: 2,88 [2,16; 3,85] p<0,0001	erheblich
	Monat 6	RR: 3,78 [2,74; 5,21] p<0,0001	
Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen			erheblich
Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen	Monat 3	RR: 1,47 [1,11; 1,94] p=0,0026	erheblich
	Monat 6	RR: 1,37 [1,09; 1,73] p=0,0024	
Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes			gering
Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -1,19 [-1,70; -0,68] p<0,0001 Hedges' g: -0,52 [-0,74; -0,29]	gering
Reduktion der Dyschezie			kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -0,57 [-1,01; -0,14] p=0,0098 Hedges' g: -0,29 [-0,51; -0,07]	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Reduktion der Dyspareunie			kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert ^a	Monat 6	LSMD: -0,20 [-0,46; 0,07] p=0,184	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen			beträchtlich
Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen	Monat 6	Rate Ratio: 0,38 [0,29; 0,51] p<0,0001	beträchtlich
EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)			erheblich
Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -16,15 [-20,68; -11,62] <0,0001 Hedges' g: -0,83 [-1,07; -0,58]	erheblich
PGI Fragebogen			beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten	Monat 6	RR: 2,10 [1,67; 2,64] p<0,0001	erheblich
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS	Monat 6	RR: 1,22 [1,05; 1,41] p=0,0005	gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierungen	Zeitpunkt	Behandlungseffekt: Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
PROMIS Fatigue – Short Form 6a			gering
Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -2,70 [-4,04; -1,37] p<0,0001 Hedges' g: -0,47 [-0,70; -0,23]	gering
PSIQ/SSIQ			gering
PSIQ ^a	Monat 6	LSMD: -0,7 [-1,3; -0,1] 0,017	gering
SSIQ ^a	Monat 6	LSMD: -0,9 [-1,6; -0,2] 0,005	
EQ-5D VAS			gering
Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: 9,22 [4,27; 14,17] p=0,0003 Hedges' g: 0,43 [0,20; 0,66]	gering
II. Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags			gering
Veränderung in der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -1,06 [-1,56; -0,56] p<0,0001 Hedges' g: -0,47 [-0,69; -0,25]	gering
EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)			gering bis beträchtlich
Kontrolle und Hilflosigkeit	Monat 6	LSMD: -15,75 [-21,21; -10,30] p<0,0001 Hedges' g: -0,67 [-0,91; -0,43]	beträchtlich
Emotionales Wohlbefinden	Monat 6	LSMD: -9,50 [-14,56; -4,45] p=0,0003 Hedges' g: -0,44 [-0,67; -0,20]	gering
Soziale Unterstützung	Monat 6	LSMD: -12,14 [-17,38; -6,90] p<0,0001 Hedges' g: -0,54 [-0,77; -0,30]	beträchtlich
Selbstbild	Monat 6	LSMD: -11,13 [-16,45; -5,81] p<0,0001 Hedges' g: -0,49 [-0,72; -0,25]	gering
Sexuelle Beziehung	Monat 6	LSMD: -6,42 [-12,63; -0,21] p=0,0427 Hedges' g: -0,26 [-0,51; -0,01]	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
III. Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse			kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
Jegliche UE	Monat 6	RR: 1,21 [0,98; 1,50] p=0,0757	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
Schwere UE	Monat 6	RR: 1,50 [0,25; 8,86] p=0,6527	
Schwerwiegende UE	Monat 6	RR: 5,00 [0,24; 103,34] p=0,1567	
UE, die zum Therapieabbruch führen	Monat 6	RR: 1,25 [0,34; 4,57] p=0,7357	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierungen	Zeitpunkt	Behandlungseffekt: Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
<p>a: Basierend auf den Analysen des CSR ist das 97,5 %-KI angegeben.</p> <p>Ergebnisse zur Wirksamkeit beruhen auf dem FAS. Ergebnisse zur Sicherheit beruhen auf dem SAF. Ein $RR > 1$ zeigt bei Wirksamkeitseindpunkten einen Vorteil Linzagolix an. Bei Sicherheitseindpunkten zeigt ein $RR < 1$ einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>Abkürzungen: CSR: <i>Clinical Study Report</i>; EHP-30: <i>Endometriosis Health Profile–30</i>; EQ-5D: <i>EuroQol 5 Dimension questionnaire</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mPGIS: <i>Patient Global Impression of Severity – monthly recall</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PROMIS: <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System</i>; PSIQ: <i>Physician Surgery Intention Question</i>; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; SSIQ: <i>Subject Surgery Intention Question</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	Nein ^c .
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>c: Formal lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Gleichwohl liegt ein beträchtlicher medizinischer Nutzen auf Basis der Ergebnisse gegenüber Placebo vor.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Linzagolix ist ein oral einnehmbarer Rezeptorantagonist des GnRH und wird bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, eingesetzt. Die symptomatische Endometriose ist eine chronische, hormonabhängige und dauerhaft behandlungsbedürftige Erkrankung mit sehr individueller Krankheitsausprägung und Prognose. Deshalb sollte der Therapieansatz auf eine langfristige Symptomkontrolle ausgelegt sein und patientenindividuell neben der Art und Schwere der Symptome, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde und bereits erfolgter Vortherapien insbesondere die Nebenwirkungsprofile und Sicherheitsrisiken sowie die Präferenz der betroffenen Patientinnen berücksichtigen.

Mit Linzagolix ist nun ein weiterer GnRH-Rezeptorantagonist zur Behandlung der vortherapierten Endometriose zugelassen, welcher seit September 2024 bereits zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome auf dem deutschen Markt erhältlich ist. Linzagolix trägt als neuer GnRH-Rezeptorantagonist in Kombination mit einer ABT zur Sicherstellung der Verfügbarkeit einer langfristig wirksamen medikamentösen Therapieoption für alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer langfristig behandlungsbedürftigen Erkrankung und einer nur begrenzten Verfügbarkeit langfristig einsetzbarer, sicherer und wirksamer medikamentöser Therapieoptionen von großer therapeutischer Bedeutung. Linzagolix stellt somit eine relevante, dringend benötigte medikamentöse Therapiealternative zur Behandlung der vortherapierten Endometriose dar, die sicherstellt, dass insbesondere Patientinnen, die zuvor nicht mehr oder nur noch bedingt durch medikamentöse Therapien adressiert werden konnten, eine weitere langfristig einsetzbare medikamentöse Option erhalten können. Die Notwendigkeit belastender und wiederkehrender, invasiver chirurgischer Eingriffe als derzeit gängigem Behandlungsstandard kann dadurch verhindert werden.

Die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde anhand der RCT EDELWEISS 3 dargelegt und durch die Ergebnisse der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 sowie der RCT EDELWEISS 2 gestützt. In der Gesamtschau dieser Ergebnisse ergibt sich für Linzagolix eine überzeugende und klinisch bedeutsame Wirksamkeit in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Insbesondere die schnell einsetzende und anhaltende große Reduktion von Dysmenorrhoe, nicht-menstrueller Beckenschmerzen sowie der Auswirkung der Endometriose-bedingten Schmerzen auf die Aktivitäten (Schmerzdomäne des EHP-30) ist für die betroffenen Patientinnen von enormer Bedeutung. Auch die Reduktion weiterer Schmerzsymptome und der Anzahl uteriner Blutungstage führt zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Dies zeigt sich auch in einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie der Verbesserung der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags sowie psychischer und sozialer Parameter. Behandlungsrelevante Einschränkungen hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit liegen nicht vor, sodass es keinen Anhaltspunkt gibt, der den hohen medizinischen Nutzen der Behandlung mit Linzagolix in Frage stellen würde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, konnte keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT, eine patientenindividuelle Therapie bestehend aus medikamentösen und operativen Behandlungen, adäquat und umfassend in einem direkten oder indirekten Vergleich zu Linzagolix abbildet. Die zulassungsrelevante Studie EDELWEISS 3 ermöglicht durch ihren Placebo-Arm jedoch einen Vergleich mit einer in der Behandlungsrealität der Endometriose nach wie vor vorkommenden fehlenden adäquaten Therapieoption, auch wenn der Auslass einer aktiven Therapie in dieser behandlungsbedürftigen Indikation keine adäquate Option als zVT darstellt.

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie EDELWEISS 3 sind in der vorliegenden Bewertung für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Linzagolix relevant. Aufgrund der überzeugenden und klinisch bedeutsamen Wirksamkeit gegenüber dem Auslass einer aktiven Therapie ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen medizinischen Nutzen** für Linzagolix. Eine aktive Therapie mit Linzagolix führt zu keinen Sicherheitsnachteilen gegenüber dem Auslass einer aktiven Therapie bei gleichzeitigen signifikanten Wirksamkeitsvorteilen in der symptomatischen Behandlung der Endometriose.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Linzagolix (Yselty®) ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.

Linzagolix trägt als neuer GnRH-Rezeptorantagonist in Kombination mit einer ABT zur Sicherstellung der Verfügbarkeit einer langfristig wirksamen medikamentösen Therapieoption für alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Linzagolix stellt somit eine relevante, dringend benötigte medikamentöse Therapiealternative zur Behandlung der vortherapierten Endometriose dar, die sicherstellt, dass insbesondere Patientinnen, die zuvor nicht mehr oder nur noch bedingt durch medikamentöse Therapien adressiert werden konnten, eine weitere langfristig einsetzbare medikamentöse Option erhalten können. Die Notwendigkeit belastender und wiederkehrender, stark invasiver chirurgischer Eingriffe als derzeit gängigem Behandlungsstandard kann dadurch verhindert werden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die gegenwärtigen Behandlungsmöglichkeiten der Endometriose sind mit signifikanten Einschränkungen verbunden. Bei der Wahl einer geeigneten Therapieoption ist es essenziell, die individuelle Therapiesituation der Patientin, einschließlich eines eventuell unerfüllten Kinderwunsches bzw. der noch nicht abgeschlossenen Familienplanung, zu berücksichtigen. Nach wie vor kann mittels der aktuell zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien, insbesondere bei vorbehandelten Patientinnen mit Endometriose, keine adäquate langfristige, wirksame und sichere Behandlung der Endometriose aller Patientinnen sichergestellt werden. Dies beruht insbesondere auf relevanten Limitationen der verfügbaren Arzneimittel, wie dem aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur kurzzeitig zugelassenen Einsatz der GnRH-Rezeptorantagonisten, welche vor Einführung der GnRH-Rezeptorantagonisten die einzigen zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen nach Abbruch einer Therapie mit Dienogest waren. Unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigung der relevanten bestehenden Limitationen bislang verfügbarer medikamentöser Therapieoptionen sowie der heterogenen Erkrankungsausprägung und Chronizität der Erkrankung, haben invasive, operative Behandlungsverfahren nach wie vor einen bedeutsamen Stellenwert in der Versorgung von Patientinnen mit Endometriose. Selbst die belastenden chirurgischen Eingriffe stellen in der Regel jedoch keine langfristig wirksame Behandlung dar, da sie mit hohen Reinterventionsraten einhergehen. Insbesondere bei vorliegendem oder künftigem Kinderwunsch bergen chirurgische Maßnahmen Risiken bzw. sind vollständig ausgeschlossen, wie im Fall einer Hysterektomie.

Erst seit 2023 gibt es mit den GnRH-Rezeptorantagonisten eine neue Wirkstoffklasse, die auch für die langfristige, kausale und medikamentöse Behandlung einer symptomatischen und vortherapierten Endometriose zugelassen ist. Die feste Kombinationstherapie aus Relugolix mit der oral verabreichten ABT E2/NETA kann alleine jedoch auch nicht allen Patientinnen eine patientenindividuell optimierte, adäquate, langfristige, medikamentöse Behandlung ermöglichen. Beispielsweise kann durch eine fixe Kombination eines GnRH-Rezeptorantagonisten mit einer bestimmten ABT keine patientenindividuell optimierte Symptomkontrolle bei allen Patientinnen erreicht werden. Hierdurch kann auch die Fixkombination Relugolix/E2/NETA allein nicht allen Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine langfristig wirksame medikamentöse Behandlung ermöglichen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht daher weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf nach zusätzlichen kausal und langfristig einsetzbaren sowie wirksamen medikamentösen Therapien zur patientenindividuellen, bestmöglichen Behandlung der vorbehandelten, symptomatischen Endometriose.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	8.128 – 13.864
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens ^b	Ausmaß des medizinischen Nutzens ^c	Anzahl der Patientinnen in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden.	Formal kein Zusatznutzen	Beträchtlicher medizinischer Nutzen	8.128 – 13.864
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. c: Ausmaß des medizinischen Nutzens gegenüber Placebo. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>					

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	1.323,39 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patientin für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde.	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Produktinformation von Yselty[®] entnommen (Stand: November 2024). Das Arzneimittel Yselty[®] enthält den GnRH-Rezeptorantagonisten Linzagolix.

Yselty[®] (im folgenden „Linzagolix“) wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde“.

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis von Linzagolix beträgt:

- 200 mg einmal täglich mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie

Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund wird vor Beginn der Behandlung mit Linzagolix eine Dual-Röntgen-Absorptiometrie (*Dual X-Ray 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 (bone mineral density, 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linzagolix bei Kindern unter 18 Jahren zur Behandlung von Endometriose ist nicht erwiesen.

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 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 Knochenmineraldichte (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 eine BMD-Beurteilung bei der zur Behandlung der Endometriose relevanten Dosierung (Linzagolix 200 mg mit gleichzeitiger ABT) in einer Häufigkeit empfohlen, die vom behandelnden Arzt aufgrund des individuellen Risikos der Frau und einer vorherigen BMD-Beurteilung festgelegt wird.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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 (≥ 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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-Antagonisten, 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 Studienteilnehmerinnen 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Einnahme einer begleitenden ABT, 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.