

Fragen des pharmazeutischen Unternehmers aus der Beratungsanforderung:

2024-B-183

Linzagolix zur symptomatischen Behandlung der Endometriose

Verweis auf andere Verfahren:

- 2022-B-296 Relugolix/E2/NETA (UA am 21.02.2023 und Änderung nach PO AG am 05.12.2023)
- 2022-B-068 Eliapixant (UA am 08.06.2022)
- 2021-B-445 Relugolix (UA am 22.02.2022)
- 2018-B-122 Elagolix (UA am 07.08.2018)
- 2015-B-193 ASP1707 (UA am 23.02.2016)
- D-997 Relugolix/E2/NETA (Beschluss vom 16.02.2024)

I. Vorläufig geplantes Anwendungsgebiet

(Stand: Zulassung beantragt)

Yselyt[®] wird angewendet zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.

Zum Wirkstoff:

- Linzagolix (OBE2109) ist ein oral wirksamer, nicht-peptidischer GnRH-Rezeptorantagonist
- zugelassen bei mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen (Dossievorprüfung läuft derzeit)

II. Fragen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stimmt der G-BA zu, dass unter den aktuellen Gegebenheiten für die Bestimmung des Zusatznutzens von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet eine

patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von operativen Maßnahmen und medikamentösen Therapieoptionen (Dienogest; Relugolix/E2/NETA) unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde und der Patientenpräferenz,

die zVT darstellt?

Position des pharmazeutischen Unternehmers

Zu Kriterium 4:

Grundsätzlich kommen medikamentöse hormonelle Therapieoptionen und nicht-medikamentöse invasive Behandlungen sowie, i. d. R. ergänzend, eine adäquate Schmerztherapie in Betracht. Die Wahl der Behandlung erfolgt dabei patientenindividuell unter Berücksichtigung der Art und Schwere der Symptome, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, bereits erfolgter Vortherapien und der Patientenpräferenz. Z.B. bestimmt auch ein akuter

Kinderwunsch bzw. eine noch nicht abgeschlossene Familienplanung oder der Wunsch, die Fertilität aufrecht zu erhalten, die Auswahl der bevorzugt heranzuziehenden Therapieoption bedeutend mit.

Dienogest wird 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 Behandlung aus einem der oben genannten Gründen abbrechen musste, kommt Dienogest nur noch für einen kleinen Teil der Patientinnen in Betracht. Der Einsatz von Dienogest für die Versorgung der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist somit als von untergeordneter Relevanz zu betrachten.

Der Einsatz aller **GnRH-Rezeptoragonisten** ist aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils, insbesondere aufgrund der klimakterischen Beschwerden und einer Verringerung der Knochenmineraldichte, in der Anwendung bei vorliegender Endometriose auf maximal 6 bis 12 Monate beschränkt. GnRH-Rezeptoragonisten stellen somit keine Langzeittherapie der chronisch verlaufenden und dauerhaft behandlungsbedürftigen Endometriose dar und ermöglichen daher auch keine langfristige Symptomkontrolle. Historisch gesehen, haben GnRH-Rezeptoragonisten insbesondere vor dem Hintergrund mangelnder alternativer medikamentöser Optionen neben Dienogest einen geringen Stellenwert in den Leitlinienempfehlungen und der Behandlung der Endometriose gehabt. Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren von Relugolix/E2/NETA durch klinische Experten und Expertinnen bestätigt. Patientinnen sowie Behandelnde waren durch die limitierte maximale Anwendungsdauer der GnRH-Rezeptoragonisten nicht in der Lage, ein zufriedenstellendes langfristiges Therapiekonzept aufzustellen.

Eine vergleichbare Ansicht teilte der G-BA bereits in der Niederschrift zu der Beratungsanforderung 2022-B-232 vom 11. November 2022 zu Linzagolix in der ätiologisch ähnlichen gynäkologischen Indikation des symptomatischen Uterusmyoms, welches ebenfalls als chronisch und dauerhaft therapiebedürftig gilt. Die ausschließlich kurzzeitige Einsetzbarkeit von GnRH-Rezeptoragonisten wurde in dem der Beratungsniederschrift zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als Kriterium des Ausschlusses aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen, während der zu diesem Zeitpunkt im Markteintritt befindliche und durch den G-BA bewertete GnRH-Rezeptorantagonist Relugolix (in der Wirkstoffkombination Relugolix/E2//E2/NETA) als weitere Option der patientenindividuellen Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinzugefügt wurde.

Davon unbenommen handelt es sich bei Linzagolix um einen zur langfristigen Therapie von Patientinnen mit symptomatischer Endometriose bestimmten Wirkstoff. Entsprechend können die ausschließlich zur Kurzzeitbehandlung einsetzbaren GnRH- Rezeptoragonisten nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linzagolix betrachtet werden.

Relugolix/E2/NETA: Das Anwendungsgebiet entspricht vollständig dem geplanten Anwendungsgebiet von Linzagolix, für das eine NB vom 16. Mai 2024 (D-997) vorliegt. Aus formalen Gründen wurde kein Zusatznutzen festgestellt, da die zweckmäßige Vergleichstherapie. Im Rahmen der Nutzenbewertung, insbesondere unter Berücksichtigung der vorgetragenen Stellungnahmen klinischer Experten und Expertinnen im Rahmen der mündlichen Anhörung, aber auch des Zulassungsverfahrens von Relugolix/E2/NETA, konnte dennoch der medizinische Nutzen gegenüber Placebo in der Behandlung der Endometriose aufgezeigt werden. Auf Grundlage der vorangegangenen Ausführungen, auch unter Berücksichtigung der fehlenden Zweckmäßigkeit der GnRH-Rezeptoragonisten und dem Bedarf einer langfristig einsetzbaren Therapieoption, wird die Behandlung mit Relugolix/E2/NETA als Teil der patientenindividuellen Therapieoptionen innerhalb der derzeitigen zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix gesehen. Gleichzeitig wird der Einsatz von GnRH- Rezeptoragonisten als zweckmäßige Therapieoption abgelöst.

Fazit:

Vor dem Hintergrund des geringen Stellenwerts der ausschließlich kurzfristig einsetzbaren GnRH-

Rezeptoragonisten in der klinischen Versorgung sowie der Verfügbarkeit der langfristig einsetzbaren Kombinationstherapie des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix mit E2/NETA ist aus Sicht des pU jedoch zur adäquaten Abbildung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse die zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der auf patientenindividueller Ebene in Frage kommenden medikamentösen Therapieoptionen zu überarbeiten. GnRH-Rezeptoragonisten stellen aus Sicht des pU keine zweckmäßige Therapieoption in der symptomatischen Behandlung der Endometriose mehr dar. Gleichzeitig ist der Kombinationstherapie Relugolix/E2/NETA als neue, langfristig einsetzbare Therapieoption, ein entsprechender Stellenwert in der patientenindividuellen Auswahl an in Frage kommenden Therapien zu gewähren.

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestraktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde und der Patientenpräferenz unter Auswahl von

- Dienogest;
- Relugolix/E2/NETA
- Operativen Maßnahmen

Position des G-BA

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linzagolix:

- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestraktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von
 - Dienogest
 - GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)
 - Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat
 - Operativen Maßnahmen

Hinweise:

- Eine adäquate Schmerztherapie soll in beiden Studienarmen angeboten werden. Zur besseren Interpretierbarkeit der Ergebnisse sollte die Anwendung von Begleitmedikationen (wie z. B. Analgetika) dokumentiert und ihr Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte im Dossier diskutiert werden.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die

Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

- Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.