

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: 05.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

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 Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für Linzagolix gegenüber Relugolix/E2/NETA.....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ABT	Add-back-Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMD	Knochenmineraldichte (<i>Bone mineral density</i>)
d.h.	das heißt
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>)
E2	Estradiol
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EQ-5D VAS	EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analog Skala
FAS	<i>Full-Analysis-Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundessausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (<i>Gonadotropin-Releasing-Hormone</i>)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
mind.	mindestens
n.b.	nicht berechenbar
NETA	Norethisteronacetat
NRS	Numerische Bewertungsskala
P1	PRIMROSE 1
P2	PRIMROSE 2
PGI-I	<i>Patient Global Impression of Improvement</i>
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety-Analysis-Set</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UFS-QoL	<i>Uterine Fibroid Quality of Life</i>
UPA	Ulipristalacetat
VerfO	Verfahrensordnung
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	D25.- Leiomyom des Uterus (inkl. Fibromyom des Uterus) D25.0 Submuköses Leiomyom des Uterus D25.1 Intramurales Leiomyom des Uterus D25.2 Subseröses Leiomyom des Uterus D25.9 Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet D26.- Sonstige gutartige Neubildungen des Uterus D26.0 Cervix uteri D26.1 Corpus uteri D26.7 Sonstige Teile des Uterus D26.9 Uterus, nicht näher bezeichnet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID^a	I1550 - D25.0 Submuköses Leiomyom des Uterus I1551 - D25.1 Intramurales Leiomyom des Uterus I1552 - D25.2 Subseröses Leiomyom des Uterus I21435 - D25.9 Uterusmyom I1553 - D26.0 Gutartige Neubildung der Cervix uteri I1556 - D26.1 Gutartige Neubildung des Corpus uteri I22943 - D26.9 Gutartige Neubildung des Uterus
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
Yselyt [®] wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.	14.06.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

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	
A	Mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen	<p><i>Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>einer symptomorientierten Behandlung:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</i> ○ <i>Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist)</i> ○ <i>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)</i> • <i>invasiven Behandlungsoptionen.</i>

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 Unterstreichnung 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 (zVT) für dieses Anwendungsgebiet wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 11.11.2022 (Beratungsanforderung: 2022-B-232) bestimmt. Theramex Ireland Limited (nachfolgend Theramex) stimmt grundsätzlich mit der Bestimmung einer patientenindividuellen Therapie, bestehend aus einer symptomorientierten Behandlung unter Einschluss invasiver Behandlungsmethoden, als geeignete zVT überein. Darüber hinaus stimmt Theramex mit dem G-BA überein, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patientinnen mit mäßig bis stark symptomatischen Uterusmyomen nur eine aktive, interventionelle medikamentöse oder chirurgische Therapie als zVT in Frage kommt.

Allerdings spielen einzelne benannte Therapieoptionen aufgrund erheblicher Limitation in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle, was in der patientenindividuellen Gewichtung der zVT zu berücksichtigen ist. Insbesondere die Relevanz von Gestagenen und Ulipristalacetat (UPA) wird, in Übereinstimmung mit den Einschätzungen des G-BA, als gering angesehen. Für die Gestagene Levonorgestrel und Chlormadinon existieren erhebliche Einschränkungen bei der Behandlung von Uterusmyomen. Diese umfassen unter anderem Kontraindikationen (sowohl im Anwendungsgebiet selbst in Abhängigkeit der Myom-Lokalisation als auch generalisiert gegenüber einer Hormontherapie), sowie eine Einsatzbeschränkung auf isolierte Symptome von Uterusmyomen (Menorrhagie, Hypermenorrhoe). Der Stellenwert von Gestagenen in der Behandlung symptomatischer Uterusmyome ist entsprechend stark eingeschränkt.

Auch für Relugolix/Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) kommt durch die feste Kombination mit der hormonhaltigen Komponente E2/NETA eine Anwendung in einem bedeutenden Anteil der betroffenen Patientinnen aufgrund von Kontraindikationen gegenüber einer Hormontherapie nicht in Frage.

Für UPA wurde ein bedeutsames Risiko zur Entwicklung von Leberschäden nachgewiesen und die Zulassung zur Behandlung von Uterusmyomen drastisch eingeschränkt. UPA wird heutzutage nur selten und unter Abwägung der Risiken eingesetzt. Daher wurde UPA auch vom G-BA innerhalb der zVT mit deutlichen Einschränkungen positioniert.

Für den Großteil der Patientinnen ohne Möglichkeit einer effektiven medikamentösen Therapie, haben daher nicht-medikamentöse, invasive Behandlungsmethoden 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 invasiven Therapieoptionen zählen die Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation.

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 Behandlung von mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter gegenüber der zVT, einer „patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie Belastung der Patientin durch die Symptome“, auf Basis patientenrelevanter Endpunkte in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

In den zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 ist durch den Vergleich mit Placebo formal kein Vergleich gegenüber der im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zVT möglich. Durch die auch in vorbenanntem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-232) vermerkte eindeutige Behandlungsbedürftigkeit der mäßig bis stark symptomatischen Patientinnen mit Uterusmyomen, stellt ein beobachtendes Abwarten keine adäquate Option in der klinischen Realität dar und wird daher auch aus Sicht des G-BA gegenwärtig nicht als zVT betrachtet. Anhand der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 soll daher der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

Eine supportive Darstellung des medizinischen Nutzens von Linzagolix gegenüber dem Placebo-Arm, entsprechend der methodischen Vorgaben der Modulvorlage des G-BA und der Allgemeinen Methoden des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), soll jedoch eine Quantifizierung des Ausmaßes des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix gegenüber einem abwartenden Vorgehen ermöglichen. Diese Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix hat auch im Kontext einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 5 VerfO und der bereits erfolgten Nutzenbewertung des Gonadotropin-freisetzenden Hormon (*Gonadotropin-Releasing-Hormone*, GnRH)-Rezeptorantagonisten Relugolix in fester Kombination mit der Add-back-Therapie (ABT) E2 und NETA hohe Relevanz, da auch hier ein Vergleich gegenüber beobachtendem Abwarten Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens war.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Zur Darstellung der Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte *Reduktion schwerer menstrueller Blutungen, Amenorrhoe, Schmerz, UFS-QoL Symptom Severity Score*, und *EQ-5D VAS* in diesem Dossier berichtet. Die Endpunkte *Hämoglobinkonzentration in anämischen Patientinnen* und *Reduktion des Myom- und Uterusvolumens* werden als klinisch relevante Endpunkte ergänzend dargestellt. Zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der patientenrelevante Endpunkt *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL)* und zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit von Linzagolix werden die Ergebnisse zu *Unerwünschten Ereignissen* sowie ergänzend die Ergebnisse zur *Reduktion der Knochenmineraldichte* als sicherheitsrelevante Parameter in diesem Dossier berichtet.

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

Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens

Endpunkt- dimension Endpunkt Operationalisierung	Studie P1/P2 Woche 24	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
I. Morbidität			
Reduktion schwerer menstrueller Blutungen			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit schwerer menstrueller Blutung			
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,52 [0,37; 0,74] p=0,0001	Beträchtlich bis erheblich
	P1	RR: 0,62 [0,45; 0,85] p=0,0026	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,38 [0,27; 0,52] p<0,0001	
	P1	RR: 0,49 [0,37; 0,66] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,38 [0,28; 0,52] p<0,0001	
	P1	RR: 0,53 [0,39; 0,71] p<0,0001	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,31 [0,23; 0,43] p<0,0001	
	P1	RR: 0,46 [0,35; 0,62] p<0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension Endpunkt Operationalisierung	Studie P1/P2 Woche 24	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
<i>Amenorrhoe</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe			Gering bis erheblich
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,34 [1,14; 1,57] p=0,0002	
	P1	RR: 1,27 [1,05; 1,54] p=0,0095	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 3,02 [2,21; 4,11] p<0,0001	
	P1	RR: 1,97 [1,52; 2,54] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 2,43 [1,86; 3,17] p<0,0001	
	P1	RR: 1,36 [1,12; 1,64] p=0,0013	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 4,54 [3,02; 6,84] p<0,0001	
	P1	RR: 1,86 [1,45; 2,38] p<0,0001	
<i>Schmerz</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit Verbesserung um mind. 15 % der NRS- Skalenspannweite			Gering bis erheblich
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,71 [0,50; 1,00] p=0,0484	
	P1	RR: 0,63 [0,42; 0,95] p=0,0248	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,55 [0,40; 0,75] p<0,0001	
	P1	RR: 0,47 [0,33; 0,67] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,60 [0,43; 0,83] p=0,0012	
	P1	RR: 0,51 [0,35; 0,75] p=0,0002	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,69 [0,49; 0,97] p=0,0321	
	P1	RR: 0,49 [0,33; 0,71] p<0,0001	
<i>Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)</i>			Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einem PGI-I von 1 oder 2 Punkten			Gering bis erheblich
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,69 [0,47; 1,00] p=0,0469	
	P1	RR: 0,56 [0,36; 0,89] p=0,0107	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,44 [0,32; 0,61] p<0,0001	
	P1	RR: 0,37 [0,25; 0,56] p<0,0001	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,46 [0,34; 0,64] p<0,0001	
	P1	RR: 0,40 [0,26; 0,61] p<0,0001	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,39 [0,28; 0,53] p<0,0001	
	P1	RR: 0,38 [0,25; 0,58] p<0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension Endpunkt Operationalisierung	Studie P1/P2 Woche 24	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens	
<i>UFS-QoL Symptom Severity Score</i>			Beträchtlich	
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite				
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,68 [0,49; 0,94] p=0,0186	Gering bis erheblich	
	P1	RR: 0,47 [0,32; 0,69] p<0,0001		
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,54 [0,40; 0,73] p<0,0001		
	P1	RR: 0,41 [0,28; 0,59] p<0,0001		
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,56 [0,41; 0,75] p<0,0001		
	P1	RR: 0,41 [0,28; 0,59] p<0,0001		
	P1	RR: 0,69 [0,42; 1,15] p=0,1230		
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,48 [0,36; 0,63] p<0,0001		
	P1	RR: 0,40 [0,28; 0,58] p<0,0001		
<i>EQ-5D VAS</i>				Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite				
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,74 [0,44; 1,22] p=0,2371	Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen bis gering	
	P1	RR: 0,45 [0,21; 0,96] p=0,0311		
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,64 [0,39; 1,03] p=0,0614		
	P1	RR: 0,48 [0,23; 1,00] p=0,0418		
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,08 [0,61; 1,90] p=0,7915		
	P1	RR: 0,63 [0,28; 1,42] p=0,2631		
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,72 [0,44; 1,18] p=0,1911		
	P1	RR: 0,53 [0,25; 1,15] p=0,1007		
II. Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>UFS-QoL Gesamtscore</i>				Beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um mind. 15 % der Skalenspannweite				
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,47 [0,31; 0,73] p=0,0004	beträchtlich bis erheblich	
	P1	RR: 0,54 [0,38; 0,77] p=0,0003		
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,35 [0,23; 0,52] p<0,0001		
	P1	RR: 0,51 [0,36; 0,72] p<0,0001		
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,41 [0,27; 0,62] p<0,0001		
	P1	RR: 0,50 [0,35; 0,70] p<0,0001		
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,35 [0,24; 0,53] p<0,0001		
	P1	RR: 0,57 [0,40; 0,82] p=0,0011		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Studie P1/P2 <i>Woche 24</i>	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens	
III. Sicherheit				
<i>UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen</i>			Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden	
Jegliche UE				
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,12 [0,86; 1,46] p=0,3914	Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden	
	P1	RR: 1,32 [0,94; 1,85] p=0,1039		
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 1,36 [1,02; 1,80] p=0,0341		
	P1	RR: 1,41 [1,00; 1,98] p=0,0472		
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 0,98 [0,77; 1,26] p=0,8997		
	P1	RR: 1,07 [0,79; 1,44] p=0,6586		
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 1,15 [0,88; 1,49] p=0,3045		
	P1	RR: 1,11 [0,82; 1,51] p=0,4939		
Schwere UE				
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,01 [0,96; 1,08] p=0,6308		Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
	P1	RR: 0,98 [0,92; 1,05] p=0,6032		
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 1,03 [0,97; 1,10] p=0,3537		
	P1	RR: 1,01 [0,93; 1,09] p=0,8442		
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,02 [0,96; 1,08] p=0,5367		
	P1	RR: 0,96 [0,90; 1,02] p=0,1680		
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,99 [0,94; 1,04] p=0,7603		
	P1	RR: 0,96 [0,90; 1,02] p=0,1977		
Schwerwiegende UE (SUE)				
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 0,99 [0,96; 1,02] p=0,5920	Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden	
	P1	RR: 1,01 [0,97; 1,06] p=0,6119		
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 0,99 [0,96; 1,02] p=0,5736		
	P1	n.b.		
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,03 [0,98; 1,08] p=0,2586		
	P1	n.b.		
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 0,99 [0,96; 1,02] p=0,5797		
	P1	RR: 1,01 [0,97; 1,05] p=0,6478		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension Endpunkt Operationalisierung	Studie P1/P2 Woche 24	Behandlungseffekt: Effektschätzer RR/HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
UE, die zum Therapieabbruch führen			Kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
Linzagolix 100 mg	P2	RR: 1,00 [0,93; 1,08] p=0,9025	
	P1	RR: 0,97 [0,89; 1,06] p=0,5001	
Linzagolix 200 mg	P2	RR: 1,04 [0,96; 1,13] p=0,3282	
	P1	RR: 1,01 [0,92; 1,10] p=0,8666	
Linzagolix 100 mg + ABT	P2	RR: 1,00 [0,93; 1,08] p=0,9861	
	P1	RR: 1,00 [0,91; 1,09] p=0,9119	
Linzagolix 200 mg + ABT	P2	RR: 1,00 [0,93; 1,08] p=0,9322	
	P1	RR: 1,00 [0,91; 1,09] p=0,9720	
<p>Relatives Risiko und zugehöriges 95 %-KI basieren auf der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere).</p> <p>Hazard Ratio und zugehöriges 95 %-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung des Stratifikationsfaktors Ethnie (schwarz/afroamerikanisch vs. andere).</p> <p>Ergebnisse zur Wirksamkeit zu Woche 24 beruhen auf dem FAS. Ergebnisse zur Sicherheit zu Woche 24 beruhen auf dem SAF.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analog Skala ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mind.: mindestens; n.b.: nicht berechenbar; NRS: Numerische Bewertungsskala; PGI-I: <i>Patient Global Impression of Improvement</i>; PT: bevorzugter Begriff; P1: PRIMROSE 1; P2: PRIMROSE 2; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: <i>Uterine Fibroid Quality of Life</i>.</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	
A	Mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen	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 beobachtendem Abwarten vor.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Linzagolix ist ein oral einnehmbarer GnRH-Rezeptorantagonist und wird bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen eingesetzt. Uterusmyome sind gutartige, hormonsensitive Tumore der glatten Muskulatur des Uterus, welche vornehmlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten. Sie gehen häufig mit behandlungsbedürftigen Symptomen wie chronischen, schweren menstruellen Blutungen, einschließlich plötzlich einsetzender Schwallblutungen, Anämie und starken chronischen Schmerzen einher. Die Therapie der mit Uterusmyomen assoziierten Symptome ist aufgrund der Heterogenität der Symptome per se, der unterschiedlich empfundenen Belastung sowie der jeweiligen Lebenssituationen der betroffenen Patientinnen individuell unterschiedlich.

Linzagolix ist das erste zugelassene Arzneimittel in der vorliegenden Indikation mit der Möglichkeit einer patientenindividuellen symptom- und bedürfnisorientierten Behandlung und stellt zudem die erste kausale, langfristige einsetzbare pharmakologische Therapieoption auch für Frauen dar, die aufgrund von Kontraindikationen keine ABT nehmen dürfen, aufgrund von Risikofaktoren keine ABT nehmen sollten oder die aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen einer hormonellen Ersatztherapie keine ABT einnehmen möchten. Linzagolix deckt somit den spezifischen therapeutischen Bedarf einer symptom- und bedürfnisorientierten, individuell anpassbaren und langfristig sicheren medikamentösen Therapie für alle betroffenen Patientinnen. Somit stellt Linzagolix einen Meilenstein in der medikamentösen Therapie von Uterusmyomen dar.

Die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde in zwei RCTs, den Studien PRIMROSE 2 und PRIMROSE 1, belegt. In der Gesamtschau dieser Ergebnisse ergibt sich für Linzagolix eine überzeugende und klinisch bedeutsame Wirksamkeit in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Insbesondere die beträchtliche Reduktion schwerer menstrueller Blutungen in kurzer Zeit ist für die betroffenen Patientinnen von enormer Bedeutung. Zusammen mit der Verminderung von Schmerzen und der Reduktion der Belastung durch menstruelle/vaginale Blutungen entspricht dies einer spürbaren Linderung der Erkrankung, was sich zudem in einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt und den medizinischen Nutzen der Behandlung unterstreicht. Die Reduktion schwerer menstrueller Blutungen trägt zudem dazu bei, dass sich die Hämoglobinkonzentration bei anämischen Patientinnen wieder erhöht bzw. normalisiert. Darüber hinaus ermöglicht die Behandlung mit Linzagolix mit vollständiger E2-Suppression

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(200 mg-Dosierung) eine klinisch relevante Reduktion des Myom- und Uterusvolumens, sodass auch Drucksymptomatik oder andere Beeinträchtigungen, die maßgeblich durch das Myom- bzw. Uterusvolumen bedingt werden, adressiert werden können. Behandlungsrelevante Einschränkungen hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit liegen nicht vor, sodass es keinen Anhaltspunkt gibt, der den medizinischen Nutzen der Behandlung mit Linzagolix in Frage stellen würde.

In den zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 ist durch den Vergleich mit Placebo formal kein Vergleich gegenüber der im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zVT möglich. Durch die auch in vorbenanntem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-232) vermerkte eindeutige Behandlungsbedürftigkeit der mäßig bis stark symptomatischen Patientinnen mit Uterusmyomen, stellt ein beobachtendes Abwarten keine adäquate Option in der klinischen Realität dar und wird daher auch aus Sicht des G-BA gegenwärtig nicht als zVT betrachtet. Anhand der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wird daher kein formaler Zusatznutzen abgeleitet.

Gleichwohl sind die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 in der vorliegenden Bewertung für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Linzagolix relevant. **In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs vieler betroffener Frauen und der überzeugenden und bedeutsamen Wirksamkeit gegenüber beobachtendem Abwarten ein beträchtlicher medizinischer Nutzen für Linzagolix.** Eine aktive Therapie mit Linzagolix führt zudem zu keinen Sicherheitsnachteilen gegenüber beobachtendem Abwarten, d. h. dem Auslass einer aktiven Therapie, bei gleichzeitig signifikanten Wirksamkeitsvorteilen in der Behandlung des symptomatischen Uterusmyoms.

Diese Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix hat auch im Kontext einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 5 Satz 1 VerfO und der bereits erfolgten Nutzenbewertung des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix in fester Kombination mit E2/NETA im vorliegenden Anwendungsgebiet hohe Relevanz, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber beobachtendem Abwarten auch im Kontext der erfolgten Nutzenbewertung von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtendem Abwarten einordnen zu können. Eine entsprechende Gegenüberstellung der Ergebnisse der vorliegenden Bewertung für Linzagolix und der vorgenommenen Bewertung von Relugolix/E2/NETA durch den G-BA ist in Tabelle 1-9 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte für Linzagolix gegenüber Relugolix/E2/NETA

Endpunktkategorie	Effektrichtung/Verzerrungspotential und Zusammenfassung für Linzagolix ^a	Effektrichtung/Verzerrungspotential und Zusammenfassung für Relugolix/E2/NETA ^b
Mortalität	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑ Vorteil bei menstruellem Blutverlust, Symptomatik und Schmerzen	↑ Vorteil bei menstruellem Blutverlust, Symptomatik und Schmerzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑ Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	↑ Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
Nebenwirkungen	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↔ kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
<p>a: Zusammenfassende Bewertung für Linzagolix in allen zugelassenen Dosierungen</p> <p>b: Angaben basierend auf G-BA-Beschluss für Relugolix/E2/NETA in der Indikation Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen vom 17.02.2022</p> <p>Abkürzungen: E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NETA: Norethisteronacetat.</p>		

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 zur Behandlung von erwachsenen Frauen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen zugelassen.

Linzagolix ist ein oral einnehmbarer GnRH-Rezeptorantagonist, der in zwei Dosierungen (100 mg (partielle E2-Suppression) und 200 mg (vollständige E2-Suppression)) verfügbar ist und zudem flexibel mit und ohne hormonelle ABT verordnet werden kann. Durch seine antagonistische Wirkung am GnRH-Rezeptor bietet Linzagolix eine kausal wirksame, medikamentöse Therapie, die zielgerichtet die bedeutsamen hormonellen Treiber in der Pathophysiologie von Uterusmyomen adressiert, und ist daher für betroffene Frauen eine besonders vielversprechende, effektive und langfristig einsetzbare Behandlungsmöglichkeit symptomatischer Uterusmyome.

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)

Der geltende Therapiestandard ist mit vielen Limitationen assoziiert. Die invasiven Therapien Myomektomie und Myomembolisation sind mit hohen Reinterventionsraten verbunden und stellen häufig keine langfristige Lösung für die Patientinnen dar. Die einzige potenziell kurative Option, die Hysterektomie, ist für Frauen mit bestehendem Kinderwunsch ungeeignet und ein erheblicher Eingriff mit entsprechenden (post-)operativen Risiken. Die Behandlung mit Gestagenen adressiert nur einzelne Symptome, ist somit zumeist unzureichend wirksam und häufig kontraindiziert. Sie können das Myomwachstum verstärken und Symptome verschlechtern. UPA ist aufgrund erheblicher Sicherheitsrisiken nur kurzzeitig und stark begrenzt einsetzbar. Relugolix stellt eine kausale Behandlungsoption dar, ist aber durch die fixe Kombination mit der hormonellen ABT für einen großen Teil der Patientinnen nicht geeignet, auch weil hormonhaltige Präparate zunehmend abgelehnt werden. Die fehlende Dosis- und ABT-Flexibilität von Relugolix erlaubt keine Anpassung der Dosierung an die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Flexibilität der Dosierung und Zugabe einer ABT von Linzagolix gibt insbesondere Frauen eine Therapieoption, die aufgrund von Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Risikofaktoren keine ABT nehmen dürfen, sollten oder möchten. Diesen Frauen blieb bisher lediglich eine invasive Therapieoption, mit den entsprechenden hohen Risiken und negativen Konsequenzen, zum Beispiel bezüglich ihres Kinderwunschs. Durch die Dosis- und ABT-Flexibilität von Linzagolix erhalten Patientinnen nun erstmals eine effektive und sichere, kausal wirkende medikamentöse Therapieoption, um in Abhängigkeit der individuellen Krankheitsausprägung und -belastung sowie ihrer Bedürfnisse ihre Symptome zuverlässig und dauerhaft zu lindern und ihre Lebensqualität zu verbessern.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	34.797 bis 85.498
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ^b	Ausmaß des medizinischen Nutzens ^c	Anzahl der Patientinnen in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Formal kein Zusatznutzen	Beträchtlicher medizinischer Nutzen	34.797 bis 85.498
<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 beobachtendem Abwarten. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, 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 1-12 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	<i>Zu bewertendes Arzneimittel: Linzagolix bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen</i>	
		Linzagolix (Yselty®) 100 mg	1.323,39 €
		Linzagolix (Yselty®) 200 mg	1.323,39 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome, sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	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 Fachinformation von Yselty[®] entnommen (Stand: 02. Mai 2023). Das Arzneimittel Yselty[®] enthält den GnRH-Rezeptorantagonisten Linzagolix.

Yselty[®] (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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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.